

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

**Eine Analyse der antibiotischen Therapie bakterieller Keratitiden
mit besonderem Augenmerk auf mikrobiologischen Erregern und
Resistenzen anhand von Patientendaten der Augenklinik und Poli-
klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum
von 12/2007 bis 8/2013**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrads der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lorenz Georg Pischel

aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Anselm Kampik

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Martin Grüterich

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Karsten Kortüm

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2017

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
AT	Augentropfen
AS	Augensalbe
Bzw.	beziehungsweise
cc	cum correctione
dpt.	Dioptrie
FDA	Food and Drug Administration
FZ	Fingerzählen
HBW	Handbewegung
HSV	Herpes-Simplex-Virus
Lux	Licht
meB	mit eigener Brille
MV	Metervisus
M	arithmetisches Mittel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Med	Median
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
N	Gesamtstichprobe
n	Teilstichprobe
p	Signifikanzniveau

PMMA	Polymethylmethacrylat
µm	Mikrometer
s.	siehe
S.	Seite
sc	sine correctione
<i>SD</i>	Standardabweichung
spp.	species
stp.	stenopäisch
VZV	Varizeller-Zoster-Virus
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	8
1.1. ALLGEMEINE EINFÜHRUNG.....	8
1.2. EPIDEMIOLOGIE	9
1.3. GRUNDLAGEN.....	9
1.3.1. ANATOMIE DER CORNEA	9
1.3.2. PATHOGENESE UND VERLAUF	12
1.3.3. RISIKOFAKTOREN UND -ERKRANKUNGEN.....	15
1.3.4. ERREGERSPEKTRUM.....	19
1.3.5. KLINISCHE SYMPTOME, DIAGNOSTIK UND BEFUNDE	21
1.3.6. MIKROBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER ERREGERDIAGNOSTIK	22
1.3.7. THERAPIEGRUNDSÄTZE/ KALKULIERTE THERAPIE.....	23
1.3.8. THERAPIE DER BAKTERIELLEN KERATITIS GEMÄß LEITLINIE.....	24
1.4. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	31
2. MATERIAL UND METHODEN.....	33
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV	33
2.1.1. ERHOBENE PARAMETER	33
2.1.2. DEMOGRAFIE.....	36
2.2. THERAPIE IN DER AUGENKLINIK MÜNCHEN.....	37
2.3. MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	39

2.3.1. MIKROBIOLOGISCHES FORSCHUNGSLABOR DER AUGENKLINIK MÜNCHEN	39
2.3.2. MAX VON PETTENKOFE-INSTITUT	40
2.4. AUSWERTUNG.....	41
2.5. FRAGESTELLUNGEN	41
3. ERGEBNISSE	42
3.1. ANAMNESTISCHE DATEN	42
3.1.1. KONTAKTLINSENNUTZUNG.....	42
3.1.2. RISIKOFAKTOREN UND -ERKRANKUNGEN DER PATIENTEN	43
3.1.3. VOR THERAPIEBEGINN IN DER AUGENKLINIK ERHALTENE MEDIKATION.....	44
3.2. ERREGER.....	45
3.2.1. ERREGERSPEKTRUM UND VERTEILUNG	45
3.2.2. ANTIBIOTISCHE RESISTENZEN DER ERMITTELTEN ERREGER.....	50
3.3. ANALYSE DER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE.....	55
3.3.1. ZAHL DER ÄNDERUNGEN DER ANTIBIOTISCHEN MEDIKATION	55
3.3.2. AUFSCHLÜSSELUNG DER GEGEBENEN ANTIBIOTISCHEN MEDIKATIONEN.....	55
3.4. ANALYSE DER VISUSENTWICKLUNG	59
3.4.1. VISUSVERTEILUNGEN UND ENTWICKLUNG ALLER PATIENTEN	59
3.4.2. UNTERSCHIED ZWISCHEN DEM VISUS BEI THERAPIEBEGINN UND THERAPIEENDE.....	62
3.4.3. VISUSENTWICKLUNG ABHÄNGIG VON DER ANZAHL VERSCHIEDENER ERREGER.....	62
3.4.4. VISUSENTWICKLUNG FÜR EINEN BESTIMMTEN AUSGANGSVISUS	63

3.4.5. VISUSENTWICKLUNG BEI PATIENTEN MIT WEICHEN KONTAKTLINSEN.....	64
3.4.6. VISUSENTWICKLUNG BEI PATIENTEN MIT RISIKOFAKTOREN UND - ERKRANKUNGEN	65
4. DISKUSSION.....	67
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	75
6. LITERATURVERZEICHNIS	78
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	82
8. TABELLENVERZEICHNIS	85
9. ANHANG.....	86
10. DANKSAGUNG	92

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Als Keratitis definiert die Leitlinie Nummer 13 vom 17.08.2011, gemeinsam erarbeitet durch den Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft, die Gesamtheit „*durch Erreger ausgelösten oder immunologisch bedingten Hornhautentzündungen, einschließlich stromaler Defekte (Ulzera)*“ (8). Das Krankheitsbild der infektiösen Keratitis stellt eine ernstzunehmende Erkrankung dar, infolge derer es zu einer dramatischen bleibenden Reduktion des Visus der betroffenen Augen kommen kann (1, 3, 4, 6, 16, 19, 20, 26, 32, 37). Bennett et al. schreiben zudem: „*If diagnosis and initiation of appropriate antimicrobial chemotherapy are delayed, then it has been estimated that only 50% of eyes will heal with good visual outcome*“ (7). Aus diesem Grund kommt der Erregerbestimmung ein hoher Stellenwert zu (3, 4, 16, 18, 20, 37), um unverzüglich eine suffiziente Therapie einleiten zu können.

Die Arbeitsgruppe des mikrobiologischen Forschungslabors der Augenklinik der Universität München, unter der Leitung von Dr. rer. nat. Herminia Miño de Kaspar, führt für die Patientenversorgung und Forschung die mikrobiologische Labordiagnostik bei Verdacht auf bakterielle Infektionen im Vorder- und Hinterabschnitt des Auges durch (33). Diese hauseigenen diagnostischen Möglichkeiten, sowie diejenigen des Max von Pettenkofer-Instituts, stehen der Augenklinik für die mikrobiologische Diagnostik und Therapieentscheidung bei bakteriellen Erkrankungen zur Verfügung.

1.2. Epidemiologie

Die Zahl der Neuerkrankungen für bakterielle Keratitiden liegt in Deutschland bei etwa 50.000 Patienten pro Jahr (3). Jedoch bemerken U. Pleyer und W. Behrens-Baumann, dass *exakte Angaben zur Häufigkeit der bakteriellen Keratitis schwer zu erheben sind und sich Literaturangaben überwiegend auf schwere Infektionen, die Komplikationen verursachen oder nicht auf die initial eingeleitete Therapie ansprechen, beziehen. Durch oft unkontrollierten Zugang zu Breitspektrumantibiotika muss zudem von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden, die epidemiologische Daten wenig verlässlich erscheinen lässt* (37).

1.3. Grundlagen

1.3.1. Anatomie der Cornea

Die überwiegend aus Kollagenfasern bestehende Hornhaut setzt sich, wie Abbildung 1 veranschaulicht, aus fünf Schichten zusammen. Im Einzelnen sind das die Epithelschicht (ca. 10µm), die Lamina limitans anterior (10-20µm), die Substantia propria (ca. 500µm), die Lamina limitans posterior (5-10µm) und das einschichtige Endothel (30, 42, 52).

Das mehrschichtige, nicht verhornende Plattenepithel stellt die äußere Begrenzung der Hornhaut dar, dessen Hauptaufgabe die Aufrechterhaltung einer Barriere gegenüber Infektionen, eindringender Tränenflüssigkeit und Fremdkörpern ist. Voraussetzung hierfür ist das Vorliegen eines intakten Epithelverbundes. Kleine Läsionen können innerhalb weniger Stunden von den Basalzellen regeneriert werden. Bei Schädigung der Basalzellen erfolgt

die Regeneration, ausgehend vom Limbus corneae und den darin enthaltenen Stammzellen, langsamer. Bei Läsion dieser Stammzellen kommt es zu Heilungsstörungen, wobei die Cornea von Bindehaut überwachsen wird (21). Im physiologischen Zustand ist das Epithel mit dem Tränenfilm, der sich aus einer Lipidschicht, einer wässrigen Phase und die dem Epithel aufliegende Muzinschicht zusammensetzt, bedeckt. Die Bestandteile der Lipidschicht werden in den Meibom-Drüsen, die auf der Innenseite der Palpebra superior lokalisiert sind, gebildet und haben ein Herabsetzen der Oberflächenspannung, eine Verbesserung der Benetzbarkeit der Hornhautoberfläche sowie eine Reduktion der Verdunstung der wässrigen Schicht zur Aufgabe. Die wässrige Schicht wird in den, in der Fossa glandulae lacrimales des Os frontale gelegenen, Glandulae lacrimales sezerniert. Die in den Becherzellen der Conjunctiva palpebralis und Conjunctiva fornix gebildete Muzinschicht stellt die unterste Lag des Tränenfilms dar. (43). Aufgaben des Tränenfilms sind die Versorgung der avaskulären Cornea mit Nährstoffen, der Schutz vor bakteriellen Infektionen mittels des enthaltenen Lactoferrins, des sekretorischen Immunglobulin A, dem Komplementsystem, dem Enzym Lysozym und dem Lactoperoxidase-Thiocyanat-Wasserstoffperoxid-System, die Schaffung einer glatten, spiegelnden Oberfläche zur Verbesserung der optischen Qualität und der Schutz der Cornea vor Austrocknung (4, 22, 37).

Die Basalzellen der Epithelschicht sind fest mit der darunterliegenden, widerstandsfähigen Lamina limitans anterior verbunden. Diese nicht regenerationsfähige, auch Bowman-Membran genannte, Schicht wird in Richtung Vorderkammer von Hornhautstroma begrenzt.

Das Stroma besteht aus Keratozyten und kollagenen Bindegewebe vom Typ I und Typ III. Die regelmäßige Anordnung und der konstante Wassergehalt des Stromas sind für dessen

Transparenz von entscheidender Bedeutung. Zwischen den kollagenen Fibrillen sind zudem Proteoglykane eingelagert, was die regelmäßige Schichtung der Kollagenfibrillen sicherstellt. Wegen ihrer Bradytrophie und Gefäßarmut regeneriert das Hornhautstroma einerseits nur langsam und unter Narbenbildung, andererseits hat die Hornhaut dadurch eine immunologische Sonderstellung. Durch den „*anterior chamber associated immune deviation*“ Effekt kommt es zum Beispiel bei Hornhauttransplantationen seltener zu einer Transplantatabstoßung als bei anderen Organen, auch bei Verwendung alloplastischen Materials (24).

Als vierte Schicht schließt sich weiter in Richtung Vorderkammer die Lamina limitans posterior oder Descement-Membran an. Hierbei handelt es sich um eine elastische, regenerations- und widerstandsfähige Schicht, bestehend aus Kollagen Typ VIII und Laminin.

Die letzte Schicht ist das einschichtige Hornhautendothel, das aus hexagonalen, nicht regenerationsfähigen und über Zonulae occludentes fest verbundenen Zellen besteht. Defekte der Endothelschicht können nur mittels Hypertrophie der übrigen Endothelzellen beseitigt werden, was zu einer Funktionseinschränkung des Endothels führt. Ihre Aufgaben sind als Diffusionsbarriere das Eindringen von Kammerwasser in das Hornhautparenchym zu minimieren, mittels Pumpfunktion das Hornhautstroma zu entquellen und den Stoffaustausch zwischen Cornea und Kammerwasser zu gewährleisten. Das überschüssige Wasser wird mittels $3 \text{ Na}^+ / 2 \text{ K}^+ - \text{ATPasen}$ und Carbonanhydrasen aus der Cornea gepumpt (52).

Neben der Tränenflüssigkeit und dem Kammerwasser ist ebenso das arkadenartige Randschlingennetz der Bindehautgefäße für die Versorgung der Hornhaut mit Nährstoffen zuständig. Der für eine ausreichende Versorgung nötige Sauerstoff wird aus der Umgebungsluft aufgenommen. Eingebettet ist die Cornea in die sie zirkulär umgebende Sclera. Aufgrund ihrer physiologischen Wölbung und dem Unterschied zwischen ihrem Brechungs-

des und dem der Luft, 1,33 zu 1,0, ist die Hornhaut für eine Brechkraft von 43 dpt. verantwortlich (21, 38, 52).

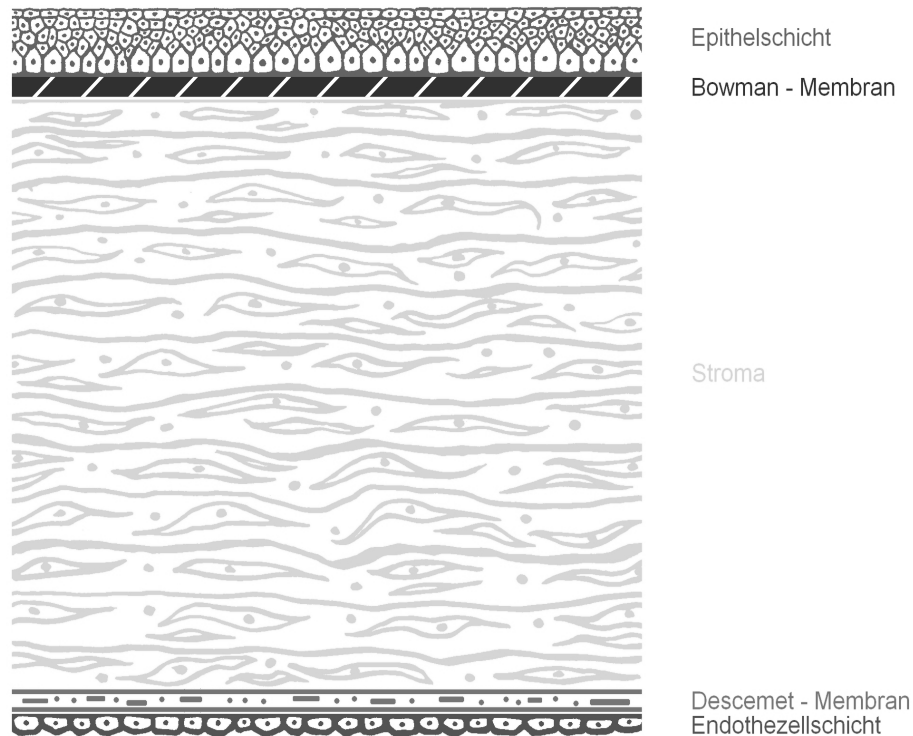


Abbildung 1: Anatomie der Hornhaut (Jan Gemeinhardt)

1.3.2. Pathogenese und Verlauf

Wie bereits erwähnt, definiert die gemeinsame Leitlinie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands und der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft „*alle durch Erreger ausgelöste(n) oder immunologisch bedingte(n) Hornhautentzündungen, einschließlich stromaler Defekte (Ulzera)*“ als Keratitis (8). Für die überwiegende Anzahl der Erreger ist eine Penetration der Cornea bei intakter Epithelschicht nicht möglich. Ausnahmen hiervon bilden die Gonokokken und Diphtheriebakterien (31). Allen anderen Erregern genügen für

eine Infiltration in die Cornea jedoch bereits kleine, oberflächliche Läsionen in der Epitheldecke.

Die dadurch initiierte Leukozytenmigration in die Cornea verursacht eine entzündliche Einschmelzung mitsamt Eiterbildung, Ausbreitung über die Bowman-Membran, das Stroma und die Descement-Membran bis hin zur Reizung der Vorderkammer. Durch Destruktionen in der Cornea bildet sich ein bakterielles Hornhautulcus. Läsionen in der Epithelschicht werden von den proteolytischen Enzymen abgestorbener Leukozyten zusätzlich dilatiert, wodurch weitere Erreger eindringen, die ob ihrer Anzahl aber durch das Lysozym des Tränenfilms nicht beseitigt werden können.

Sollte auch die Descement-Membran betroffen sein, so liegt eine Descemetozele und bei noch weiterem Fortschreiten eine Perforation vor, wie in Abbildung 2 und Abbildung 3 zu sehen ist (21, 31). Die Descemetozele stellt eine seltene Komplikation dar, die hauptsächlich bei Patienten in Alten- und oder Pflegeeinrichtungen vorkommt. Sie lässt sich bei der Spaltlampenuntersuchung als „*Vorwölbung der Descement-Membran*“ und die Perforation an dem Abfließen des Vorderkammerwassers erkennen. Neben starken Schmerzen gibt der Patient zudem „*eine Sehverschlechterung*“ an und sagt „*das Auge ist weich*“ (31). Der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* kann zu einem Einschmelzen der Hornhaut binnen weniger Stunden führen und dadurch eine Perforation verursachen (21). Diese stellt eine Indikation für eine sofortige Keratoplastik à chaud oder das Aufnähen einer Amnionmembran dar. Sollte keine Operation erfolgen, so füllt die Iris den entstandenen Raum in der Cornea und es kommt zu einem Irisprolaps. Infolgedessen schließt sich die Öffnung durch das Anwachsen der prolabierte Iris und es entsteht eine Iris leucoma adhaerens (21, 31).

Die Entwicklung, der Verlauf und die Prognose hängen maßgeblich von dem Erregerspektrum, der immunologischen Abwehrlage des Patienten und der Wirkung der gewählten Therapie ab. Die Varianz des therapeutischen Ergebnisses reicht von der folgenlosen Ausheilung bis hin zum Verlust des erkrankten Auges (38).

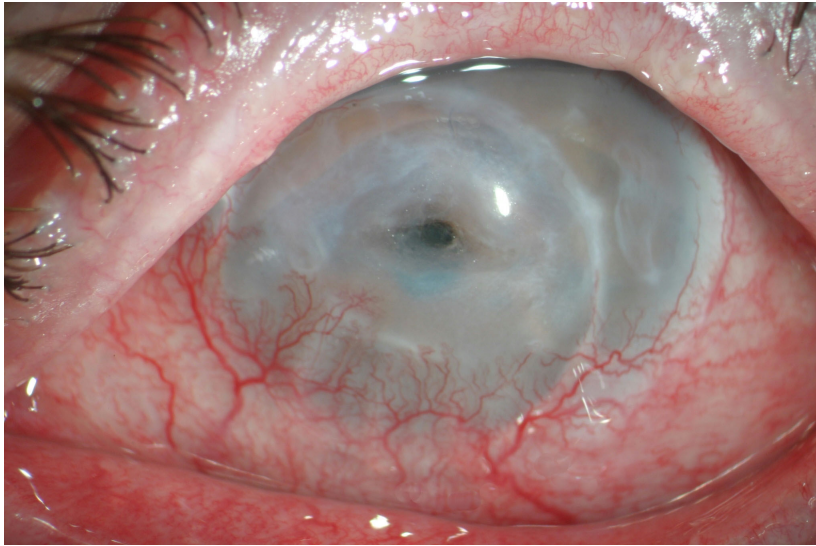


Abbildung 2: Descemetozele aus dem Fotoarchiv der Augenklinik München (Frau Merz)

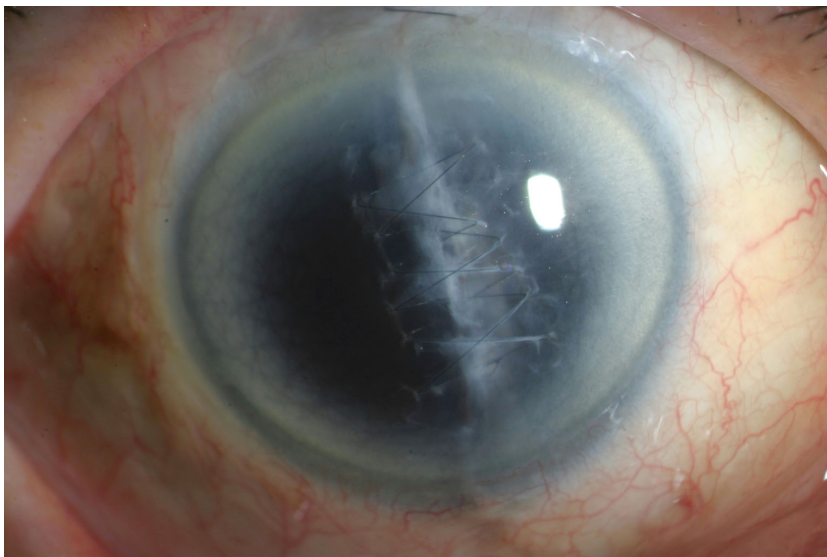


Abbildung 3: Hornhautperforation aus dem Fotoarchiv der Augenklinik München (Frau Merz)

1.3.3. Risikofaktoren und -erkrankungen

Als Risikofaktoren und Risikoerkrankungen für eine bakterielle Hornhautentzündung werden in der vorliegenden Literatur folgende Faktoren beschrieben (3, 8, 11, 12, 16, 27, 28, 37, 41, 54):

- Kontaktlinsennutzung
- Erkrankung der Augenoberfläche (ocular-surface-disease) (z.B. eine Blepharitis, Dakryozystitis oder Verschluss des Tränengangs, Lagophthalmus, oberflächlicher Epitheldefekt oder der Zustand nach einer Herpesinfektion)
- Diabetes mellitus
- Refraktive Hornhautchirurgie und neuromuskuläre Störungen
- Okuläres Trauma
- Alkoholabusus
- Lokale und oder systemische immunsuppressive Therapie
- Rheumatische Erkrankungen

Die Wahrscheinlichkeit einer kontaktlinsenassoziierten bakteriellen Keratitis nimmt in aufsteigender Reihenfolge für die einzelnen Kontaktlinsentypen zu: harte PMMA Kontaktlinsen, weiche, täglich desinfizierte Kontaktlinsen und weiche Kontaktlinsen mit einer ununterbrochenen Tragezeit von mindestens 12 Stunden. Hauptursache für die Entstehung einer kontaktlinsenassoziierten Keratitis stellen Desinfektions- und Reinigungsmängel dar. Hierbei liegt das relative Risiko bei Weglassen der Desinfektionsmaßnahmen bei 54,0, unter

Verwendung von Chlorderivaten zwischen 14.0 und 41.0 und bei H₂O₂ haltigen Präparaten bei 1.0 (3, 10). Zudem verändert sich unter Kontaktlinsennutzung wegen der sinkenden Sauerstoffkonzentration auf der Hornhaut deren Physiologie. Infolgedessen muss die Sauerstoffaufnahme, zur Versorgung des Auges, vermehrt über die Konjunktiva erfolgen, woraus wiederum eine leichte Temperaturerhöhung auf der Oberfläche des Auges resultiert, die sich dann wachstumsfördernd auf die Erreger auswirkt (16).

Unter ocular-surface-disease versteht man Veränderungen und Erkrankungen der „anatomischen Strukturen der Lider, des tränensezernierenden Systems, der Bindehautoberfläche und der Hornhautoberfläche“ (29). Die Blepharitis unterteilt sich in eine vordere und eine hintere Form. Für die vordere Blepharitis ist eine Entzündung der vorderen Lidkante charakteristisch, die sich auf die Augenoberfläche ausbreitet. Ursachen sind seborrhoische Neubildungen oder bakterielle Infektionen, vor allem mit *Staphylococcus aureus* oder *Propionibacterium acnes*. Von diesen Bakterien synthetisierte Lipasen hydrolysieren Lipide zu Fettsäuren, die wiederum den Tränenfilm destabilisieren und einen toxischen Einfluss auf die Augenoberfläche haben, wodurch es zu einer Keratitis superficialis punctata kommen kann. Weiter beeinflussen die Lipasen die Zusammensetzung der Lipide in den entsprechenden Drüsen, wodurch beispielsweise die Ausführungsgänge der Meibom-Drüsen verändert werden können. Außerdem haben bakterielle Toxine eine Entzündungsreaktion auf der Cornea zur Folge, die sich mit Bildung eines Hornhautinfiltrates als Keratitis marginalis manifestiert.

Charakteristisch für die hintere Blepharitis ist eine obstruktive, entzündliche Veränderung der Meibom-Drüsen, in deren Folge sich die Quantität und Qualität der sezernierten Lipide

verändert. Es kann zu einem direkten toxischen Effekt auf die Zellen der Augenoberfläche kommen und / oder zu einer Obstruktion der Drüsenöffnungen der Meibom-Drüsen, was eine Sekretionsstörung zur Folge hat. Zudem wird die Obstruktion durch die Keratinisierung der Epithelzellen der Lidkante zusätzlich verstärkt (15, 29, 45).

Ebenso ist bei einer Dakryozystitis und / oder eines Verschlusses des Tränengangs oder auch bei einem Lagophthalmus die Benetzung der Cornea mit dem Tränenfilm gestört. Deshalb kann dieser seine oben beschriebenen Aufgaben nicht oder nur eingeschränkt erfüllen. Die Ursache für die Dakryozystitis ist, dass nur wenig bis keine Tränenflüssigkeit, beispielsweise aufgrund eines verschlossenen Tränengangs, die Augenoberfläche erreicht. Bei einem Lagophthalmus hingegen kann der unvollständige Lidschluss zu einem Verdunsten des Tränenfilms und damit zu einer Xerophthalmie führen, in dessen Folge es zu Hornhauterosionen und -infektionen kommen kann (50).

Neben einer viralen Keratitis kann auch eine rezidivierende Dakryozystitis, mit den soeben beschriebenen Folgen für die Hornhaut, von Herpesviren hervorgerufen werden. Aufgrund der Persistenz der Herpesviren im Ganglion trigeminale und in DNA und RNA positiver Hornhaut besteht eine relativ hohe Rezidivierungsrate. Zudem ist nach sieben Rezidiven die Reduktion des Visus soweit fortgeschritten, dass als Therapie nur noch eine Keratoplastik in Frage kommt (3, 50).

Sowohl ein Zustand nach einer Herpes-Simplex Keratitis, als auch eine Erkrankung an Diabetes mellitus hat eine Veränderung in der Zusammensetzung des Tränenfilms zur Folge. Dabei finden Schwankungen der Konzentration des Lactoferrins in der Tränenflüssigkeit von normal 2,2 mg/ml auf 0,63 mg/ml bis 2,9 mg/ml statt. Dadurch verändert sich die antimikrobielle Wirkungskraft des Tränenfilms, was zu Infektionen der Cornea führen kann.

Weiter kann ein Diabetes mellitus auch einen paralytischen Lagophthalmus, mit den oben beschriebenen Folgen für das betroffene Auge, auslösen (4, 50).

Wie in den vorherigen Absätzen beschrieben, kommt der Benetzung der Cornea mit dem Tränenfilm eine entscheidende Rolle bei deren Schutz und Regeneration zu. Im Zuge von refraktären hornhautchirurgischen Eingriffen kann es in Folge von einer Schädigung des Nervus ophthalmicus zu einer cornealen Hypästhesie kommen. Auch durch Tumore kann eine neuroparalytische Störung des Nervus ophthalmicus entstehen. Dieser so entstandene Verlust der sensiblen Innervation der Hornhaut reduziert einerseits die Tränensekretion und andererseits die Regenerationsfähigkeit der Cornea. Damit ist sie, bei gleichzeitig herabgesetzter Selbstheilungsfähigkeit, anfälliger für Erreger (13).

Im Zuge eines okulären Traumas kann die Anzahl der Becherzellen reduziert sein, was eine Hyposekretion von Muzinen zur Folge hat. Daraus resultiert wiederum eine Funktionseinschränkung des Tränenfilms, sodass er die oben beschriebenen Aufgaben nicht mehr erfüllen und die Cornea unter anderem nicht ausreichend vor bakteriellen Infektionen schützen kann (23, 29).

Bei vorliegendem Alkoholabusus kann es zu einem Vitamin A Mangel kommen und damit zu einer Reduktion der Becherzellenzahl. Infolgedessen nimmt deren Zahl ab und die Kera-
tinisierung der Augenoberfläche zu, was zu einer geringeren Adhäsion des Tränenfilms und schlussendlich zu einem Becherzellverlust, im fortgeschrittenem Stadium außerdem zu einer mangelhaften Regeneration der Oberfläche, führt. Daraus können schließlich persistie-

rende Epitheldefekte entstehen, woraus sich Ulzerationen bis in das Hornhautstroma hinein bilden können (29, 36, 46, 55).

Im Zuge einer Immunsuppression steigt die Anfälligkeit der Patienten gegenüber viralen und bakteriellen Infektionen. Bedingt ist dies durch die gewollte Unterdrückung des Immunsystems, was eine höhere Anfälligkeit gegenüber Infektionen, nicht nur im Auge, sondern generell, zur Folge hat.

1.3.4. Erregerspektrum

Das Keimspektrum der häufigen Erreger setzt sich nach Analyse der Literatur aus sechs Gruppen zusammen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die zur jeweiligen Gruppe gehörenden Erreger (3, 4, 11, 17, 21, 37, 38, 47).

Die anaeroben Bakterien zeichnen sich dadurch aus, dass ihr Stoffwechsel ohne Sauerstoff aus der Umgebung funktioniert und dieser für bestimmte Bakterien sogar schädlich ist.

Kokken sind runde bis eiförmige Bakterien, deren Zellen sich nach der ersten Teilung nicht trennen. Deshalb unterscheidet man Diplokokken, Streptokokken, Tetrakokken, Sarcinen oder Staphylokokken. Sie können gram-positiv oder gram-negativ sein.

Die Gruppe der Stäbchenbakterien definiert sich lediglich über das gemeinsame Erscheinungsbild der Erreger in Form eines einzelnen länglichen Stäbchens. Große Gruppen sind die gram-positiven, gram-negativen und säurefesten Stäbchen.

Tabelle 1: Übersicht über das in der Literatur beschriebene bakterielle Erregerspektrum.

Erregerspektrum	
anaerobe Bakterien	Capnocytophaga
gram-negative Diplokokken	Moraxella species
	Neisseria gonorrhoeae
	Neisseria meningitidis
gram-negative Stäbchen	Acinetobacter species
	Escherichia coli
	Klebsiella pneumoniae
	Morganella morganii
	Proteus species
	Pseudomonas aeruginosa
	Serratia species
gram-positive Kokken	Propionibacterium acnes
	Staphylococcus aureus
	koagulase-negativer Staphylococcus
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus pyogenes
	Streptococcus viridans
gram-positive Stäbchen	Corynebacterium species
	Bacillus species
säurefeste Stäbchen	Mycobacterium chelonae
	Nocardia

Als einzelne Erreger werden, nach Angaben in der Literatur, koagulase negative Staphylokokken, Propionibacterium acnes, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokkus aureus und Streptokokkus spp. am häufigsten im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik isoliert (11, 16, 17, 21, 44). Die Prozentangaben für einzelne Erreger variieren teilweise. Insgesamt decken die fünf genannten zusammen jedoch in den angeführten Publikationen zwischen 58% und 95% der identifizierten Pathogenen ab (11, 16, 17, 44). Bei Kontaktlinsenträgern

werden größtenteils gram-negative Keime, besonders *Pseudomonas*, nachgewiesen, bei Patienten ohne Kontaktlinsenanamnese überwiegend gram-positive (17).

1.3.5. Klinische Symptome, Diagnostik und Befunde

Die Spaltlampe stellt das Hauptinstrument bei der klinischen Untersuchung der Hornhaut dar. Damit ist die direkte, indirekte und retrograde Beleuchtung möglich. Der Fokus der Untersuchungsmethode liegt auf Ausdehnungen der Hornhautveränderungen, Beschlägen oder Gefäße an Epithel und Endothel, Eintrübungen und Hornhautödemen (21, 31).

Ein Infiltrat ist ein sicheres Anzeichen für ein entzündliches Geschehen und kann mittels Spaltlampe, bei entsprechender Größe auch ohne Hilfsmittel, diagnostiziert werden. Durch Anfärben mit Fluoreszein können zudem Cornealäsionen detektiert (Abbildung 4) und im Rahmen des Seidel-Testes eine Hornhautperforation ausgeschlossen werden (4, 31, 38). Das Infiltrat selbst ist durch einen Wall mit Leukozyten begrenzt, von dem aus die Erreger sich zirkulär innerhalb der Hornhaut ausbreiten und einen Ringulkus bilden. Infolgedessen kommt es sehr häufig zu Eiterbildung. Der Eiter sinkt in der Vorderkammer ab und bildet eine gelb-weiße Ablagerung, ein Hypopyon (21).

Anhaltspunkte für eine bakterielle Keratitis liefern subjektive Angaben des Patienten wie Fotophobie, Schmerzen, Fremdkörpergefühl oder eine verminderte Hornhautsensibilität, ebenso wie die klinischen Befunde Visusreduktion, Eintrübung der Linse, zirkumcorneale Injektion, Rötung der Tunica conjunctiva und erhöhter Tränenfluss (3, 4, 21, 38).

Einzelne Befunde geben bereits Aufschluss über die betroffenen Hornhautabschnitte und ermöglichen so eine Abschätzung der Progredienz der Entzündung. Die Beteiligung des

Stromas äußert sich als weißliches Hornhautinfiltrat, wobei eine vorliegende Epitheleitrübung als ein deutliches Zeichen für eine Entzündung in der Epithelschicht zu deuten ist. Bakterielle Entzündungen beschränken sich nicht auf die Cornea, sondern betreffen ebenso die umgebende Tunica conjunctiva, was sich als Rötung äußert (21).

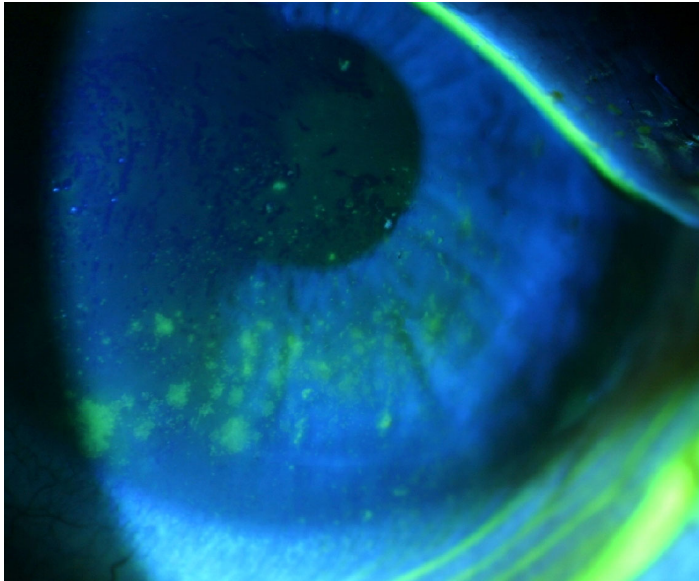


Abbildung 4: Mit Fluoreszein angefärbte Cornealäsionen aus dem Fotoarchiv der Augenklinik München (Frau Merz)

1.3.6. Mikrobiologische Grundlagen der Erregerdiagnostik

Erst die mikrobiologische Erregerdiagnostik gibt Auskunft über den vorliegenden Erreger und dessen Resistenzlage. Sie hat somit entscheidenden Einfluss auf die Medikation und den Behandlungsablauf (31, 39). Deshalb ist es von großer Bedeutung, die eindeutige Erregerbestimmung unverzüglich durchzuführen, um eine suffiziente Therapie mit maximaler Aussicht auf eine vollständige Genesung gewährleisten zu können (7).

Zur Gewinnung von Material für die mikrobiologische Erreger- und Resistenzbestimmung stehen folgende Untersuchungsmaterialien zur Verfügung: Hornhautscraping, Hornhautab-

strich, Bindehautabstrich, Kontaktlinsen, Kontaktlinsenbehälter, Spül- bzw. Desinfektionslösungen der Kontaktlinsen sowie Vorderkammer- bzw. Glaskörperpunktionen. Als bevorzugte Methode gilt das Scraping und der Hornhautabstrich aus dem Bereich des Ulkus, da *„Erreger (...) aus dem Infiltratbereich oder Ulkusrand in >80 % der Fälle isoliert und kausal zugeordnet werden“* können (3). In der Augenklinik der Universität München werden die Proben des Hornhautscrapings von dem behandelnden Arzt mittels Hockeymesser gewonnen und diese anschließend in das Bouillon gegeben, das gleichzeitig als Transportmedium dient. Für das Material der Abstriche wird der zur Entnahme benutzte sterile Wattetupfer als Transportmedium genutzt.

1.3.7. Therapiegrundsätze/ kalkulierte Therapie

Bei unklarer Erreger- und Resistenzlage wird von der Leitlinie Nr. 13 vom 17.08.2011, gemeinsam erarbeitet durch den Berufsverband der Augenärzte Deutschland e.V. und die deutsche ophthalmologische Gesellschaft e.V., der stündliche bis viertelstündliche Einsatz von Breitspektrumantibiotika empfohlen. Zudem sollte eine Abstrich-Diagnostik vorgenommen werden (8).

Laut Literatur sind bei Patienten mit Kontaktlinsenanamnese aggressive, gram-negative Keime zu erwarten (17, 53). Fröhlich et al. empfehlen, dass in diesem Fall *„sofort lokal mit Chinolonen und Erythromycin behandelt werden“* sollte (17). Bei Anhaltspunkten für eine grampositive Infektion empfiehlt die Literatur eine abwechselnde Gabe von Aminoglykosiden und Erythromycin (6, 17). Die Anwendung sollte hochdosiert erfolgen, sodass die sen-

siblen Erreger nach maximal fünf Tagen abgetötet sind. Das Antibiotikum muss abrupt abgesetzt werden, da ein Ausschleichen die Gefahr einer Resistenzbildung birgt (5, 6).

Im Laufe der Behandlung sind Modifikationen in der Therapie möglich und in bestimmten Situationen auch nötig. Dies kann eine Änderung der Medikation, der Darreichungsform oder der Darreichungsfrequenz bedeuten. Auch ein Wechsel der Therapieform, beispielsweise weg von einer reinen medikamentösen hin zu einer chirurgisch-medikamentösen Therapie, ist unter bestimmten Bedingungen indiziert. Als Beispiele seien hier der Wechsel des angewandten Antibiotikums aufgrund vorliegender Resistenzen, die Gabe von Steroiden zu Förderung des Epithelschlusses oder die perforierende Keratoplastik bei Vorliegen einer Perforation genannt.

1.3.8. Therapie der bakteriellen Keratitis gemäß Leitlinie

In der bereits oben erwähnten Leitlinie Nummer 13 zur Behandlung von Keratitiden werden als Therapieziele die rasche Heilung der Entzündung durch eine gezielte, differentialdiagnostisch abgesicherte Therapie, die Linderung von Schmerzen und die Vermeidung von Komplikationen wie optisch störende Narben oder Perforationen genannt.

Primär werden präventiven Maßnahmen wie die Behandlung oder Ausschaltung von Risikofaktoren, beispielsweise eitriger Prozesse der Adnexe und Tränenwege, Lidfehlstellungen, Lidschlussdefizite, Sensibilitätsstörungen, trockene Augen, Verletzungen des Auges sowie eine Optimierung der Kontaktlinsenhygiene und eine augenärztliche Kontrolle von Kontaktlinsenträgern, empfohlen. Die Tabelle 2 stellt das in der Leitlinie Nummer 13 be-

schriebene „notwendig(e)“ und „im Einzelfall erforderlich(e)“ Vorgehen bei Verdacht auf eine Keratitisserkrankung dar (8).

Tabelle 2: Vorgehen bei Verdacht auf eine Keratitisserkrankung gemäß der Leitlinie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands und der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Vorgehen bei Verdacht auf eine Keratitisserkrankung	
Notwendig	
	Anamneseerhebung
	Inspektion der Augen und ihrer Adnexe; Prüfung der Lidstellung
	grobe Prüfung der Motilität
	Sehschärfebestimmung, ggf. mit bekannter Korrektur
	Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Abschnitte
	Prüfung auf Epitheldefekt, ggf. Seideltest nach Anfärben mit Fluorescein
	Dokumentation
	Befundbesprechung und Beratung
im Einzelfall erforderlich	
	weiterführende Anamnese
	Konsumieren Allgemeinerkrankungen?
	Immunsupprimierende Faktoren?
	Neurologische Erkrankungen?
	Vitamin A-Mangel?
	Alkoholismus?
	Hepatitis C?
	weitere Untersuchungen der altersentsprechenden Basisdiagnostik
	Prüfung der Sensibilität (Hornhaut und/ oder Gesicht)
	Überprüfung der Tränenwege
	Tonometrie
	Labormikroskopische und Abstrich-Diagnostik: oberflächliche Biopsie aus dem Ulcusgrund zur Keimbestimmung und zum Erhalt eines Antibio-gramms
	bei Kontaktlinsenanamnese: Kulturgewinnung von Kontaktlinse/ Kontakt-linsenzubehör
	immunologische Abklärung (z.B. chronische Polyarthrit, Kollagenosen)
	Kommunikation mit Hausarzt bzw. zuständigem Facharzt
	bei Verdacht auf Akanthamöben: Gewinnung von Material aus dem Ulkus mit histologischem Zystennachweis vorzunehmen

Für die Therapie empfiehlt die Leitlinie eine gezielte Medikation nach erfolgter differenti-aldiagnostischer Abklärung. Als Behandlungsformen stehen die topische und die systemische Darreichungsform zur Auswahl. Bakterielle, auch ulzerierende, Keratitiden sollen topisch mit Breitspektrumantibiotika therapiert werden. Abhängig vom Schweregrad wird eine stündliche bis viertelstündliche Tropffrequenz empfohlen. Bei stromalem und endothelalem Befall mit gleichzeitig geschlossener Epitheldecke sollen zusätzlich topisch Kortikosteroide gegeben werden. Die systemische Gabe der entsprechenden Medikation ist bei bakteriellen Keratitiden nur im Falle von Komplikationen in tieferen Abschnitten und foudroyantem Verlauf indiziert.

Als weitere Therapiemaßnahmen werden die Sanierung von Keimherden im Bereich der Adnexe und Tränenwege, die Behandlung von Lidschlussdefiziten, Sensibilitätsstörungen der Hornhaut, das Durchführen einer Amnionmembrantransplantation oder Keratoplastik à chaud und präventive Beratungen genannt.

Die Behandlung kann in der Regel ambulant erfolgen, nur bei foudroyantem Verlauf, Therapieresistenz, Perforation oder Perforationsgefahr sowie bei hilflosen Patienten ohne Betreuungsmöglichkeit sollte eine stationäre Aufnahme erfolgen. Die Kontrollintervalle sollten abhängig von Befund, Verlauf und Aufklärungszustand des Patienten zur Erkennung etwaiger Rezidive gewählt werden. Insbesondere bei einem Ulcus conreae ist eine engmaschige, täglich bis stündliche Kontrolle angezeigt (8).

Die American Academy of Ophthalmology definiert in ihrem 2013 veröffentlichtem „Preferred Practice Pattern® - Bacterial Keratitis“ die bakterielle Keratitis als eine durch Bakterien verursachte Infektion der Cornea. Der Erfolg der Therapie wird an folgenden Parame-

tern festgemacht: Schmerzlinderung, die Beseitigung von Ablagerungen, ebenso wie Cornea- und Vorderkammerentzündungen, die Beseitigung von epithelialen Defekten, das Wiederherstellen der Unversehrtheit der Cornea, durch Beschränken der Narbenbildung auf ein Minimum, Vaskularisation sowie die Wiederherstellung der Sehfähigkeit. Bei Verdacht auf eine bakterielle Keratitis sind mindestens die in Tabelle 3 genannten Fragen und Untersuchungen zu stellen bzw. durchzuführen (2).

Tabelle 3: Vorgehen bei Verdacht auf eine Keratitisserkrankung gemäß des Preferred Practice Pattern® der American Academy of Ophthalmology aus dem Jahr 2013

Anamnese	
	Augenspezifische Symptome (z.B. Schweregrad der Schmerzen, Rötung, Ablagerungen, unscharfe Wahrnehmung, Fotophobie, Beschwerdedauer, die Umstände während des erstmaligen Auftretens der Beschwerden)
	Kontaktlinsennutzung (z.B. Tragegewohnheiten, nächtliches Kontaktlinientragen, genutzter Kontaktlinsentyp, verwendete Reinigungslösung, Vorgehen bei der Reinigung, Reinigung der Kontaktlinsen mit Leitungswasser, Kontaktlinsennutzung während des Schwimmens, warm Baden oder Duschen mit Kontaktlinsen)
	Abklärung der sonstigen Anamnese des Auges, einschließlich etwaiger Risikofaktoren wie z.B. HSV Keratitis, VZV Keratitis, frühere bakterielle Keratitis, erlittenes Trauma, Augentrockenheit, frühere Augenoperationen einschließlich refraktiver Chirurgie
	Überprüfung bezüglich weiterer gesundheitlicher Probleme, einschließlich des Immunstatus, der einzunehmenden Dauermedikation, der Anamnese von MRSA oder anderen Infektionen mit multiresistenten Erregern
	Aktuelle und in der Vergangenheit angewandte ophthalmologische Medikamente
	Allergien gegenüber Medikamenten
ärztliche Untersuchung	
	Sehschärfestimmung
	Allgemeinuntersuchung
	Spaltlampenuntersuchung
	Ränder des Augenlids
	Conjunctiva
	Sclera
	Cornea
	Vorderkammer

vorderer Anteil des Glaskörpers
contralaterales Auge
Diagnostische Testverfahren
Kulturen und Abstriche
Biopsie der Cornea und tiefen Bereichen des Stromas
Bildgebende Verfahren der einzelnen Schichten der Cornea
Diskussion von Differentialdiagnosen

Zur Behandlung werden antibiotische Augentropfen empfohlen, die in vielen Fällen auch das Mittel der Wahl darstellen. Augensalben gelten zur Schlafenszeit, in weniger ernsten Fällen und als unterstützende Therapie, als indiziert. Eine Gabe subconjunctival wird bei unmittelbar bevorstehender Ausbreitung auf die Sclera, Perforation oder wenn Zweifel an der Compliance des Patienten bestehen als sinnvoll erachtet. Als Indikation für eine systemische Antibiotikugabe nennt das Preferred Practice Pattern® eine Ausdehnung der Infektionen auf die Sclera, die Augenkammern oder bei einer vorliegenden systemischen Infektion.

Auch sogenannte Collagen shields oder mit Antibiotikum getränkte weiche Kontaktlinsen werden bisweilen genutzt und verbessern vermutlich die Verteilung der antibiotischen Wirkstoffe. Sie werden zudem verwendet, wenn davon auszugehen ist, dass eine suffiziente Therapie nicht unmittelbar eingeleitet werden wird: Jedoch ist dieses Vorgehen noch nicht abschließend, in Bezug auf die Wirksamkeit und die potentiellen Risiken ausgehend von der Toxizität der Medikamente, untersucht. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Collagen shields und die weichen Kontaktlinsen verrutschen und verloren gehen und so die Applikation des Medikaments unbemerkt unterbrochen werden kann. In Einzelfällen kann es sinnvoll sein, das Ergebnis der Abstrichdiagnostik abzuwarten, ehe mit der initialen antibiotischen Therapie begonnen wird.

Für die initiale, kalkulierte topische Therapie werden Breitspektrumantibiotika verwendet. Bei zentralen oder schweren Keratitiden wird ein Tropfen alle 5 – 15 Minuten innerhalb der ersten 30 – 60 Minuten empfohlen, im Anschluss daran Applikationen alle 30 – 60 Minuten rund um die Uhr. Bei schwächerem Verlauf der Keratitis kann ein längeres Intervall gewählt werden. Zyklologisch wirksame Medikamente können eingesetzt werden, um synehische Veränderungen abzumindern und durch bakterielle Keratitis verursachte Schmerzen zu lindern, ebenso wie wenn eine Entzündung der Vorderkammer vorliegt.

Eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon hat die gleiche Wirkung wie die Therapie mit Antibiotika, die höhere Konzentrationen als handelsübliche Präparate aufweisen. Zur Behandlung bakterieller Keratitiden wurden Ciprofloxacin 0.3%, Ofloxacin 0.3% und Levofloxacin 1.5% von der FDA freigegeben. Einige Erreger weisen unterschiedliche Sensibilitäten gegenüber Fluorchinolonen auf. Deren zunehmender Einsatz erhöht die Zahl der vorliegenden Resistenzen. Gatifloxacin und Moxifloxacin haben keine Freigabe der FDA zur Behandlung von bakteriellen Keratitiden. Sie weisen dennoch in randomisierten, kontrollierten Studien mindestens so gute Ergebnisse wie die Standardtherapie, bestehend aus der Kombination von Cefazolin und Tobramycin und deutlich bessere als frühere Generationen Fluorchinolone, auf.

Als alternative Therapie wird für schwere Verläufe und gegenüber initialen Therapien resistenter Infektionen eine kombinierte Gabe hochkonzentrierter Antibiotika empfohlen. Gegenüber MRSA haben Fluorchinolone nur eine schwache Wirkung, in diesem Fall wird Vancomycin empfohlen. Eine systemische Antibiose ist überwiegend bei einem schweren Verlauf, in Folge dessen sich die Infektion auf benachbarte Gewebe ausgebreitet hat, eine

Perforation kurz bevorsteht bzw. bereits erfolgt ist oder eine Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* vorliegt, indiziert.

Der Erfolg der therapeutischen Maßnahmen wird primär anhand der klinischen Veränderungen gemessen. Die Erregeranalyse und Sensibilitätstestung sollte vor allem dann einen Einfluss auf Therapieentscheidungen haben, wenn die initiale, kalkulierten Antibiose keine Wirkung zeigt. Bringt die begonnene Therapie eine Verbesserung mit sich, ist eine Veränderung der Medikation nach dem Ergebnis der Resistenztestung nicht zwingend erforderlich, jedoch muss eine zweifache antibiotische Therapie nicht weiter aufrechterhalten werden, sollte die Sensibilitätslage des identifizierten Erregers dies nicht erfordern. Grundsätzlich soll die initiale Therapie nur dann verändert werden, wenn keine Befundstabilisierung oder -verbesserung innerhalb der ersten 48 Stunden eintritt. Jedoch kann es bei durch *Pseudomonas* oder gram-negative Erreger verursachten Keratitiden trotz suffizienter Therapie innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden zu einem Anstieg des entzündlichen Geschehens kommen.

Als Zeichen für eine positive Wirkung der eingeleiteten Therapie spricht:

- Schmerzreduktion
- Verminderung der Ablagerungen
- Verringerte Augenlidöde oder Conjunctivainfiltrate
- Verdichtung und schärfere Abgrenzung des Randes des Stromainfiltrates
- Verringerte Dichte des Stromainfiltrates bei nicht fortschreitendem Verlust von Stroma
- Verringerstes stomales Ödem und endotheliale, entzündliche Plaque

- Verminderung der Zellen in der Vorderkammer, von Fibrin oder Verkleinerung des Hypopyons
- Beginn der Reepithelialisierung
- Keine weitere Ausdünnung der Cornea

Änderungen an der Therapie können in Form eines veränderten Antibiotikums, dessen Konzentration oder der Häufigkeit der Applikation vorgenommen werden. Um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte, sobald ein stabiler, kontrollierter Befund vorliegt, damit begonnen werden die Augenoberfläche bei Ihrer Regeneration zu unterstützen. Hierzu zählen antibiotische Augensalben, ein Kontaktlinsenverband, das Aufnähen einer Amnionmembran oder eine Tarsorrhaphie (2).

1.4. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten von Patienten, die mit einer bakteriellen Keratitis in der Zeit zwischen 12/2007 und 8/2013 in der Augenklinik der Universität München behandelt wurden, untersucht. Auswertung und Diskussion konzentrieren sich hierbei auf folgende Hauptpunkte:

Die in der Arbeit ermittelten Risikofaktoren und –erkrankungen werden sowohl in Art und Quantität in Relation zu bereits publizierten Werten gesetzt. Weiter wird das vorliegende Erregerspektrum mit in der Literatur genannten Daten abgeglichen. Die mikrobiologisch ermittelten Resistenzsituationen der Erreger werden mit den während allen Phasen der Therapie angewandten antibiotischen Wirkstoffen und mit den Empfehlungen nationaler und

internationaler Leitlinien zur Keratitistherapie verglichen. Abschließend wird die Entwicklung des Visuswertes, sowohl für alle Patienten, als auch für einzelne Teilgruppen, untersucht und in den Kontext der bereits publizierten Werte eingeordnet.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Erhobene Parameter

Das in der vorliegenden retrospektiven Analyse untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelten Patienten mit einer bakteriellen Keratitis zusammen. Der betrachtete Zeitraum erstreckt sich von 12/2007 bis 8/2013. Die Daten wurden im Nachhinein aus den vorliegenden Patientenakten, Arztbriefen und Laborergebnissen erhoben. Die mikrobiologischen Befunde stammen aus dem Forschungslabor der Augenklinik München und dem Max von Pettenkofer-Institut München.

Die Stammdaten, der Name, das Geburtsdatum, das Geschlecht, das betroffene Auge, das Behandlungsdatum, der Beruf, der Wohnort, der Versicherungsstatus, die allgemeine und spezielle Anamnese sowie Informationen zu der durchgeführten Therapie und dem Krankheitsverlauf sind den Patientenakten entnommen. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Patientendaten anonymisiert und jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugewiesen.

Der Parameter Beruf gliedert sich in die Berufsgruppen Arbeitnehmer im landwirtschaftlichen Sektor, Studenten und Schüler, Handwerker, Arbeitnehmer mit einem Büroarbeitsplatz sowie sonstige Berufsgruppen. Alle Patienten über 65 Jahre wurden, soweit keine anderen Angaben vorlagen, in der Gruppe Rentner und Pensionäre zusammengefasst. Der

Parameter Wohnort unterscheidet zwischen Orten mit weniger und mehr als 5000 Einwohner und teilt sich dadurch in Land- und Stadtbevölkerung auf. Diese beiden Aufschlüsselungen wurden vorgenommen, um die Entwicklung des Visuswertes während der Therapie für beide Gruppen zu ermitteln.

Zur allgemeinen Anamnese werden Angaben über Risikofaktoren und Grunderkrankungen erhoben. Die betrachteten Risikofaktoren sind Alkoholabhängigkeit, Drogenkonsum, Immunsuppression, UV-Strahlenexposition, vorhandene Fehlbildungen des Augenlides, Zustand nach einer herpesbedingten Keratitis, Zustand nach einer Cataractoperation, einer durchgeführten Keratoplastik oder einer Vitrektomie. Zudem wurden folgende Vor- bzw. Grunderkrankungen dokumentiert: rheumatische Erkrankungen, Diabetes mellitus, HIV Erkrankungen, Dakryozystitiden, oberflächliche Epitheldefekte, vorliegende Sjögren-Syndrome. Lagen keine entsprechenden Daten vor, so wurde der Status „unbekannt“ gewählt.

Für die spezielle Anamnese werden die Parameter Aufnahme- und Entlassungsdatum, Kontaktlinsenanamnese und die Ursache der Keratitis, soweit in der Akte oder in dem vorliegenden Arztbrief vermerkt, aufgezeichnet. Für die Kontaktlinsenanamnese wird zwischen ja und nein gewählt. Als Ursache wird zwischen Kontaktlinsen, einem erlittenem Trauma oder keine Angabe unterschieden.

Bei positiver Kontaktlinsenanamnese wird zwischen harten, weichen oder therapeutischen Kontaktlinsen, Kontaktlinsen unbekannter Beschaffenheit und unbekannt in Bezug auf die Kontaktlinsenanamnese differenziert. Als Patienten mit positiver Kontaktlinsenanamnese werden Patienten mit harten, weichen und therapeutischen Kontaktlinsen sowie bei unbekannter Kontaktlinsenbeschaffenheit gewertet.

Die Beurteilung des Visus stützt sich auf die Visuswerte bei der Vorstellung in der Augenklinik und bei Ende der Behandlung. Zu dessen Ermittlung wurden in der Augenklinik verschiedene, genormte Sehzeichenprojektoren eingesetzt. Diese, über dem Kopf des Patienten angebracht, projizieren die Testreihen auf einen in 2,5 m Entfernung angebrachten Spiegel, von dem wiederum der Patient die abgebildeten Buchstaben abzulesen hat. Dadurch wird der entsprechende Visuswert festgestellt und dokumentiert. Die Bestimmung des Visuswertes erfolgt in der Augenklinik nach DIN EN ISO 8596 und 8597.

Die nächste Parametergruppe bezieht sich auf durch die Augenklinik veranlasste medikamentöse Behandlungen. Hierbei wurden die während der ersten, kalkulierten, antibiotischen Therapie verwandten Antibiotika und gegebenenfalls erfolgte Wechsel einschließlich der alternativ verwandten Wirkstoffe erhoben. Patienten mit keiner Veränderung der antibiotischen Medikation werden in der Gruppe der rein kalkuliert behandelten Patienten zusammengefasst.

Die letzten erhobenen Parameter beziehen sich auf die Art des identifizierten Erregers, die Anzahl seiner Resistenzen und die Resistenzlage gegenüber den jeweils getesteten Antibiotika. Für die mikrobiologische Probegewinnung stehen die oben beschriebenen Techniken, das Hornhautscraping, der Horn- und Bindehautabstriche und die Analyse der Kontaktlinsenspül- und -reinigungslösung bzw. des Kontaktlinsenaufbewahrungsbehälters zur Verfügung.

Differierende Angaben bezüglich der Resistenz- bzw. Sensibilitätslage zwischen den Antibiogrammen der beiden Labore bei identischen Erregern, liegen für 21 Erreger vor. Als identisch wird gewertet, wenn mikrobiologisch der gleiche Erreger identifiziert wurde und die mikrobiologischen Proben von einem Auge bzw. von einer kontaminierten Kontaktlinse

zeitgleich gewonnen wurden. Im Falle einer Abweichung zwischen den vorliegenden Ergebnissen wird der Erreger gegenüber dem betreffenden Antibiotikum als resistent gewertet.

2.1.2. Demografie

Das Patientenkollektiv besteht aus 123 Patienten, davon 70 Frauen und 53 Männer. Alle, mit Ausnahme dreier Patienten, wurden an nur einem Auge behandelt. Eine Patientin wurde an beiden Augen, eine weitere dreimal am rechten Auge und ein Patient dreimal am linken Auge behandelt. Dementsprechend wurden die Patienten als zwei bzw. drei Patienten gewertet. Der Altersmedian der Patienten beträgt 60,0 Jahre (Minimum 2,5 Jahre, Maximum 99,9 Jahre, Mittelwert 57,6 Jahre). Das rechte Auge war 52- (40,6%) und das linke Auge 76-mal (59,4%) betroffen.

Alle Behandlungen wurden in der Zeit zwischen Dezember 2007 und August 2013 in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund der klinischen und oder mikrobiologischen Diagnose einer bakteriellen Keratitis bzw. eines bakteriell bedingten Ulcus corneae durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Betrachtung.

Die Berufsverteilung stellt sich wie folgt dar: im landwirtschaftlichen Sektor sind vier Patienten beschäftigt, sechs Patienten sind Schüler oder Studenten, 18 Patienten sind Handwerker, 19 Patienten gehen einer Bürotätigkeit nach, 58 Patienten sind Rentner oder Pensionäre und 23 Patienten haben einem sonstigen Beruf. Unter sonstige Berufe wurden auch Patienten gewertet, für die keine Angabe in den Unterlagen gefunden werden konnte. (Abbildung 5)

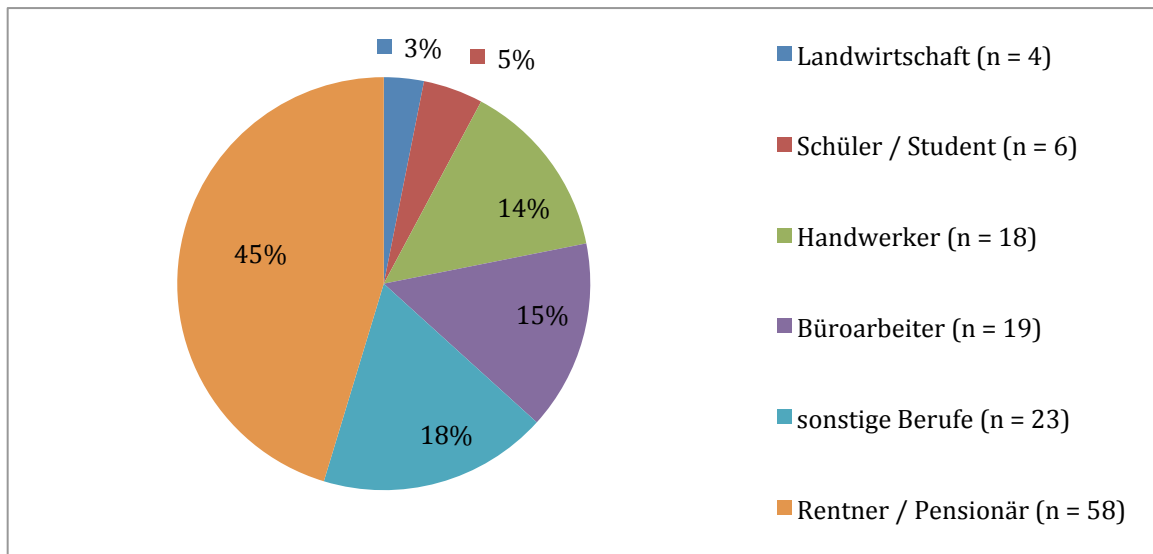


Abbildung 5: Berufsverteilung aller Patienten (N = 128)

76 Patienten hatten ihren Hauptwohnsitz in der Stadt, 52 in ländlich geprägten Gebieten.

115 Patienten waren Mitglied in der gesetzlichen Krankenversicherung und 13 in der privaten Krankenversicherung.

2.2. Therapie in der Augenklinik München

Patienten mit einer bakteriellen Keratitis stellten sich fast ausschließlich über die Notfallambulanz in der Augenklinik vor. Im ersten Schritt wird eine ausführliche Erhebung der allgemeinen und der speziellen Anamnese durchgeführt. Im nächsten Schritt erfolgt die klinische Untersuchung des Auges, mit Schwerpunkt auf der Cornea. Etwaige Veränderungen oder Auffälligkeiten werden zusammen mit dem Ergebnis der anschließenden Visusbestimmung mit dem Patienten besprochen und dokumentiert.

Nach klinischer Diagnose einer bakteriellen Keratitis mit entsprechendem klinischen Befund wird eine Probe für die mikrobiologische Diagnostik entnommen. Dies kann in Form eines Hornhautscrapings, eines Hornhautabstrichs oder eines Bindehautabstrichs erfolgen. Bei positiver Kontaktlinsenanamnese und dem Verdacht einer kontaktlinsenassoziierten Keratitis kann zudem das Aufbewahrungsbehältnis der Kontaktlinsen, die Aufbewahrungs- oder Reinigungslösung und die verwendeten Kontaktlinsen für die Erregerbestimmung genutzt werden. Die erhaltenen Proben werden zur mikrobiologischen Diagnostik an das hauseigene mikrobiologische Forschungslabor bzw. das Max von Pettenkofer-Institut oder beide Einrichtungen gesandt.

Als initiale Therapie ist eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Augentropfen des Fluorchinolon Levofloxacin (Oftaquix® AT 5,12mg) nach festem Schema vorgesehen. In den ersten 30 Minuten wird alle 5 Minuten ein Tropfen Oftaquix® appliziert. In den darauffolgenden sechs Stunden wird alle 15 Minuten, danach für 18 Stunden alle 30 min und in den folgenden 2 Wochen alle 60 Minuten je ein Tropfen Oftaquix® Augentropfen appliziert (34). Sobald das Ergebnis des Antibiotogramms vorliegt, wird die Resistenzlage des vorliegenden Erregers mit der angewendeten Medikation abgeglichen und die antibiotische Therapie gegebenenfalls optimiert. Liegt das Ergebnis der Resistenzbestimmung noch nicht vor und kommt es zu einer Befundverschlechterung unter antibiotischer Therapie, liegt die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen bei dem diensthabenden Oberarzt.

Eine stationäre Aufnahme ist bei zu erwartender Unfähigkeit des Patienten, selbstständig oder mit Hilfe, die vorgeschriebene Applikation der Augentropfen vorzunehmen oder bei Anzeichen für eine mangelnde Compliance, indiziert. Unter ambulanter Therapie muss der

Patient in den meisten Fällen täglich zur Kontrolle vorstellig werden, um den Verlauf zu kontrollieren und gegebenenfalls notwendige Anpassungen der Therapie vornehmen zu können. Auf die antibiotische Therapie kann beispielsweise durch Wechsel oder Hinzufügen eines oder mehrerer Wirkstoffe oder Änderung der Darreichungsform Einfluss genommen werden. Weiter besteht die Möglichkeit einer zusätzlichen Gabe von Tränenersatzmitteln, Steroiden oder Antimykotika. Für die beiden letztgenannten Wirkstoffgruppen kann auch eine Änderung der Darreichungsformen vorgenommen werden. So stehen neben der lokalen, topischen und systemischen Gabe auch die Vorderkammerspülung zur Wahl. Sollte durch medikamentöse Behandlung kein Erfolg eintreten, kann die Therapie mittels operativer Verfahren, Aufnähen eines Amniontransplantates, Einsetzen einer therapeutischen Kontaktlinse, einer Klebung mit Histoacryl, einer Keratoplastik oder einer Enukleation fortgesetzt werden. Die stationäre Behandlung wird dann als beendet angesehen, wenn ein stabiler, kontrollierter Befund vorliegt.

2.3. Mikrobiologische Diagnostik

2.3.1. Mikrobiologisches Forschungslabor der Augenklinik München

Die mikrobiologische Diagnostik im Forschungslabor der Augenklinik München wird wie von Fröhlich et al. 1999 beschrieben durchgeführt: Die vom behandelnden Arzt gewonnenen Proben werden im mikrobiologischen Forschungslabor aufbereitet. Der Ausstrich erfolgt auf Blut- und Kochblutagar mit einem Anreicherungsmedium (Polyvitex), die Inkubation bei 37° C und bis maximal 48 Stunden. Bei Wachstum wird ein beimpftes Anreiche-

rungsmedium, Thioglykolat-Nährbouillon, auf Blut-, Kochblut- und McConkey-Agar ausgestrichen. Ferner werden bei Anhaltspunkten für eine mykotische Beteiligungen Sabouraud-Agar-Kulturen angelegt und bei 28° C für 3 – 5 Tage inkubiert. Die genaue Diagnostik erfolgt mittels mikroskopischer Analyse. Die native Untersuchung der Kulturen in Gram-Färbung oder Kochsalzlösung wird mit dem Phasenkontrastmikroskop der Firma Zeiss (KF 2 oder Axioskop X 400 und X 1000) durchgeführt. Mittels Kaninchenserum (bio-Merieux®) wird der Koagulasetest und mittels der bunten Reihe (bio-Merieux®) die genaue Typisierung der Subspezies vorgenommen (17).

2.3.2. Max von Pettenkofer-Institut

Das nach DIN EN ISO/IEC17035 und EN ISO15189 akkreditierte Max von Pettenkofer-Institut nutzt für die Erstellung der Antibiogramme den Agardiffusionstest, die Kriterien nach EUCAST und die automatische Resistenzbestimmung mittels Phönix von Becton Dickinson.

Die Angabe „e“ in Antibiogrammen bedeutet, dass auf das entsprechende Antibiotikum nicht getestet wurde, da keine Resistenzen für den Erreger gegenüber dem entsprechenden Antibiotikum in der Literatur beschrieben sind. Es wird deshalb von einer Sensibilität ausgegangen und dies mit „e“ dokumentiert.

Für die mikrobiologische Diagnose „Hefepilz“ und „Ascomycot“ stützt sich das Max von Pettenkofer-Institut auf die Kulturmorphologie und das Ergebnis der Mikroskopie.

2.4. Auswertung

Für die Auswertung wurde SPSS in der Version 22 von der Firma IBM auf einem Mac mit OS X 10.9 verwendet. Die Erstellung der Grafiken und Tabellen erfolgte mit SPSS in der Version 22 von der Firma IBM und Excel von der Firma Microsoft (48). Aus Gründen der besseren Übersicht sind die Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29 und Abbildung 30 im Anhang abgebildet. Die Berechnung der Signifikanz zwischen dem Visus bei Therapiebeginn und bei Therapieende wurde mittels des Wilcoxon Tests für zwei verbundene Stichproben durchgeführt (51).

Die Diskussion der Sensibilitäts- und Resistenzwerte der einzelnen Erreger bzw. die Wirksamkeit der Wirkstoffe auf die vorliegenden Erreger, wird auf die in der Roten Liste 2015 unter Ophthalmika aufgeführten Antibiotika und die während der Therapie, wie unter Punkt 3.3.2 dokumentiert, beschränkt, da nur für diese entweder eine arzneimittelrechtliche Zulassung in Deutschland zur ophthalmologischen Anwendung oder aber Erfahrung in der augenärztlichen Anwendung vorliegt.

2.5. Fragestellungen

Im Folgenden wird eine Analyse der antibiotischen Therapie bakterieller Keratitiden mit besonderem Augenmerk auf mikrobiologische Erreger und Resistenzen anhand von Patientendaten der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von 12/2007 bis 8/2013 vorgenommen.

3. Ergebnisse

In den nachstehenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Datenanalyse, ermittelt anhand von deskriptiven Statistiken und berechnet mittels Wilcoxon Test, für zwei verbundene Stichproben dargestellt. Der erste Abschnitt behandelt die Auswertung der anamnestischen Patientendaten, der Zweite die Erregerhäufigkeiten, -verteilungen und Ergebnisse und deren Resistenz- und Sensibilitätstestungen. Im dritten Teil wird die antibiotische Therapie mitsamt ihren unterschiedlichen Formen und Modifikationen analysiert. Der letzte Teil behandelt abschließend die Entwicklung des Visus für verschiedene Patiententeilgruppen.

3.1. Anamnestische Daten

3.1.1. Kontaktlinsennutzung

Für $n = 62$ Patienten liegt anamnestisch keine Kontaktlinsennutzung vor, $n = 24$ Patienten gaben an, dass sie weiche Kontaktlinsen nutzen und $n = 13$ eine therapeutische Kontaktlinse implantiert bekommen zu haben. Bei weiteren $n = 12$ Patienten liegen keine Informationen über eine mögliche Kontaktlinsennutzung vor. (Abbildung 6)

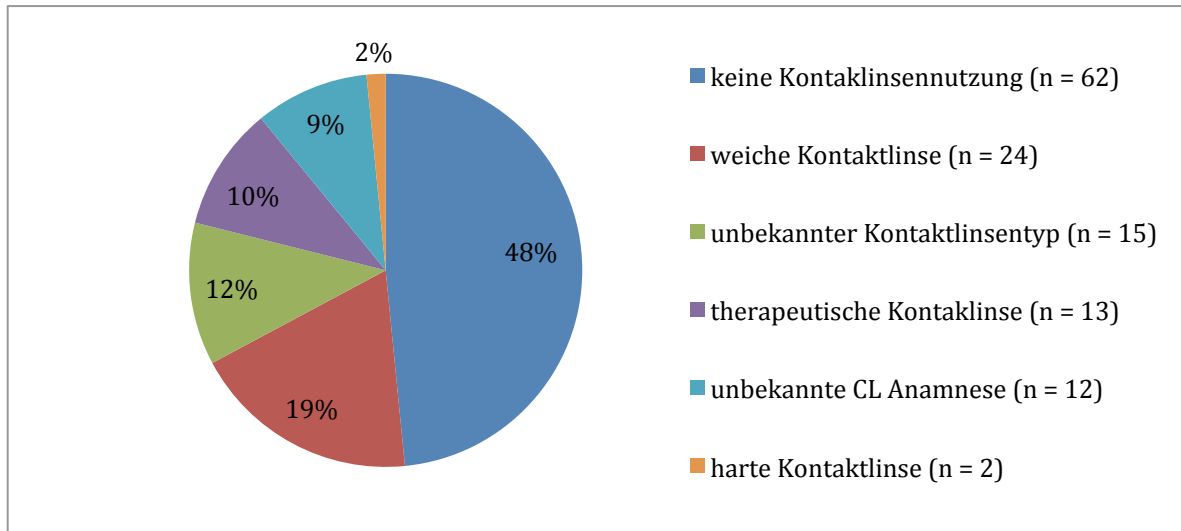


Abbildung 6: Formen genutzter Kontaktlinsen (N = 128)

3.1.2. Risikofaktoren und -erkrankungen der Patienten

In Tabelle 4 werden die Risikofaktoren und -erkrankungen aller Patienten dargestellt ($N = 128$). Hinter Patienten mit keinen Risikofaktoren ($n = 65$) in der Anamnese stellen Patienten mit einer bereits erfolgten Operation an dem betroffenen Auge ($n = 47$) die zweitgrößte Gruppe. Dahinter folgen Patienten mit einer bereits erlittenen Herpeskeratitis ($n = 16$).

Mit 66% sind Patienten ($n = 84$) ohne Risikoerkrankung die größte Gruppe, die zweitgrößte Gruppe stellen die Patienten, in deren Unterlagen keine Angaben zu Risikoerkrankungen zu finden sind, mit einem Anteil von 16% ($n = 21$). 10% aller Patienten ($n = 13$) sind, den vorliegenden Daten nach, an Diabetes mellitus erkrankt, was somit die häufigste Risikoerkrankung im untersuchten Patientenkollektiv darstellt.

Weder eine Risikoerkrankung noch einen Risikofaktor weisen $n = 44$ Patienten auf.

Tabelle 4: Übersicht über die Risikofaktoren und -erkrankungen aller Patienten ($N = 128$)

Risikofaktoren	
keine Risikofaktoren	65
Z. n. Augenoperation	38
Z. n. Herpeskeratitis	8
Z. n. Herpeskeratitis und Augenoperation	6
chronischer Alkoholabusus	4
Immunsuppression	3
Augenliddeformation	1
chronischer Alkoholabusus, Immunsuppression, Z. n. Herpeskeratitis, Z. n. Augenoperation	1
chronischer Alkoholabusus, Z. n. Herpeskeratitis und Z. n. Augenoperation	1
Immunsuppression und Z. n. Augenoperation	1
Risikoerkrankungen	
keine Risikoerkrankungen	84
keine Angabe in den Unterlagen	21
Diabetes mellitus	13
oberflächlicher Epitheldefekt	4
rheumatische Erkrankungen	4
rheumatische Erkrankungen und Diabetes mellitus	2
Mindestens ein Risikofaktor oder eine Risikoerkrankung	84

3.1.3. Vor Therapiebeginn in der Augenklinik erhaltene Medikation

Die Hälfte der Patienten ($n = 64$) hat keine Medikamente vor Therapiebeginn in der Augenklinik erhalten. Die zweitgrößte Gruppe ($n = 36$) stellen die Patienten, die bereits ein Antibiotikum verabreicht bekommen haben, gefolgt von Patienten deren Medikation aus einer Kombination von Antibiotikum und Kortikosteroiden bestand. (Abbildung 7)

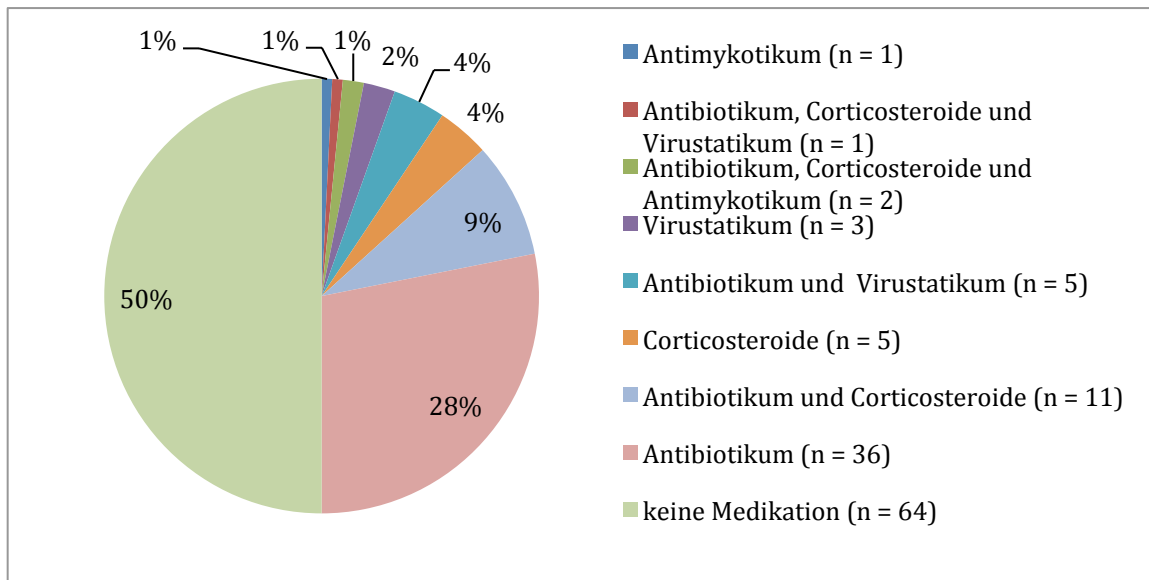


Abbildung 7: Medikation bei Aufnahme in die Klinik (N = 128)

3.2. Erreger

3.2.1. Erregerspektrum und Verteilung

3.2.1.1. Patienten ohne Kontaktlinsennutzung

Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10 geben Auskunft über die, bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung, isolierten Erreger und deren Verteilung. Die Hefepilze und Asomycoten wurden im Rahmen von bakteriellen-mykotischen Mischinfektion isoliert.

Bei nicht Kontaktlinsenträgern dominieren Erreger aus dem grampositiven Keimspektrum gegenüber den gramnegativen Erregern mit $n = 80$ zu $n = 14$. Am häufigsten liegen Erreger aus der Gattung *Staphylococcus*, mit der Gruppe der koagulase negativen Staphylokokken (25%) und der Art *Staphylococcus aureus* (12%) vor. Zusammen mit der Gruppe der Strep-

Staphylococcus species (12%) gehören diesen drei Gruppen über die Hälfte aller identifizierten Erreger an. Mit einem Anteil von 42% bzw. 29% an allen Patienten ohne Kontaktlinsennutzung sind Infektionen mit einem bzw. zwei Erregern am häufigsten vertreten. Hier dominieren koagulase negative Staphylokokken und Staphylococcus aureus.

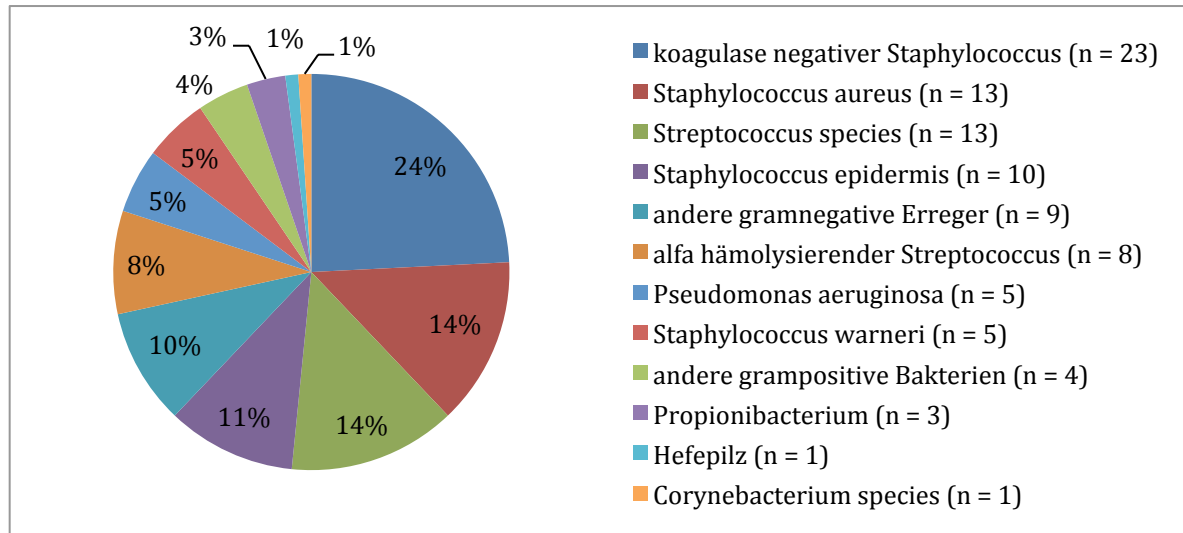


Abbildung 8: Übersicht über die identifizierten Erreger für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung (n = 62).

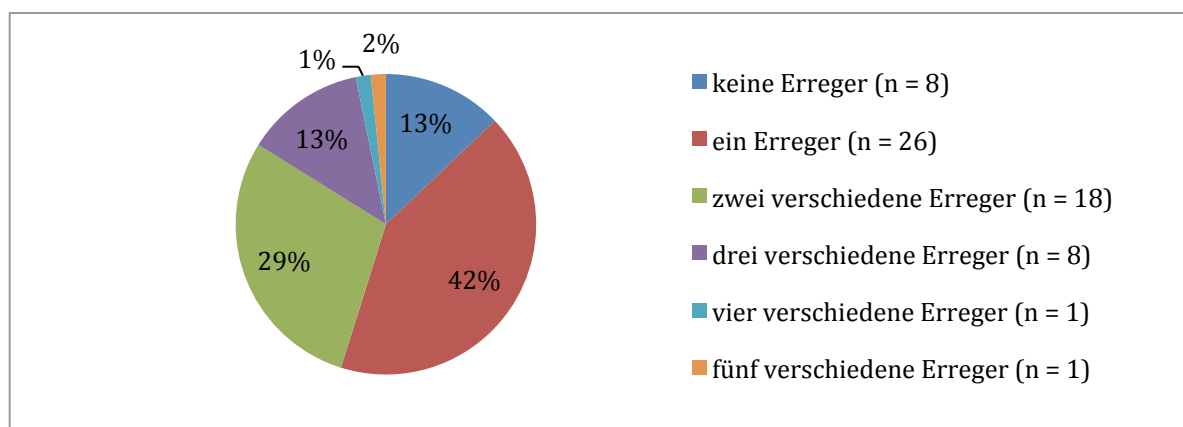


Abbildung 9: Übersicht über die Anzahl an verschiedenen Erregern pro Patient für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung (n = 62).

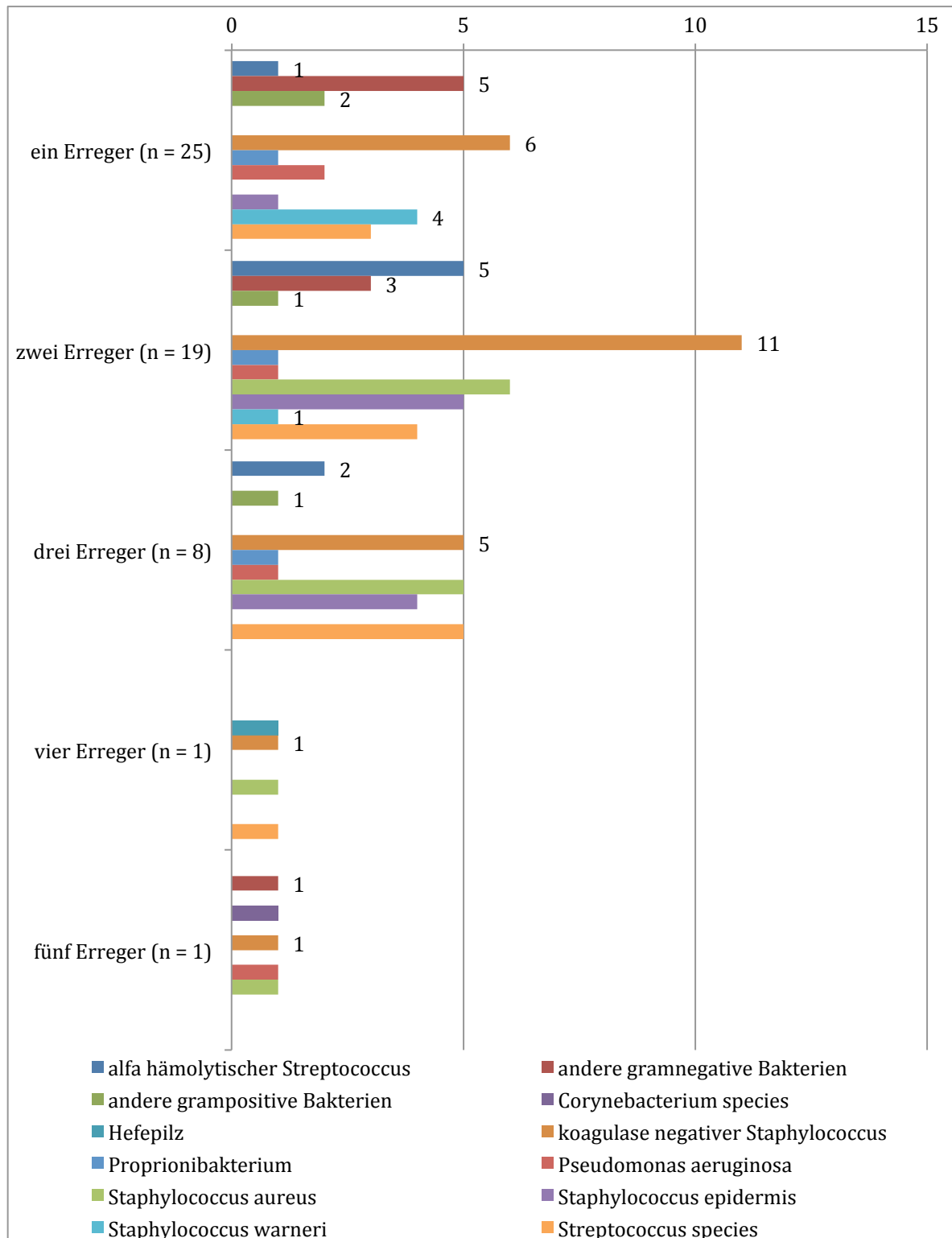


Abbildung 10: Übersicht über die Erregerverteilung, abhängig von der Anzahl der gefundenen Erreger für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung (n = 54).

3.2.1.2. Patienten mit Kontaktlinsennutzung

Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 geben Auskunft über die bei Patienten mit Kontaktlinsennutzung isolierten Erregern und deren Verteilung. Die Hefepilze und Ascomycoten wurden im Rahmen von bakteriellen-mykotischen Mischinfektion isoliert.

Unter den Kontaktlinsenträgern dominieren Erreger aus dem grampositiven Keimspektrum gegenüber den gramnegativen Erregern mit $n = 47$ zu $n = 36$. Die drei größten Gruppen sind koagulase negative Staphylokokken (27%), *Pseudomonas aeruginosa* (24%) und andere gramnegative Bakterien (17%). Zusammen stellen diese 68% aller identifizierten Erreger. Die häufigsten Infektionen sind durch einen (39%) bzw. zwei Erreger (31%) verursacht. Hierbei dominieren ebenfalls die drei genannten Erregerarten.

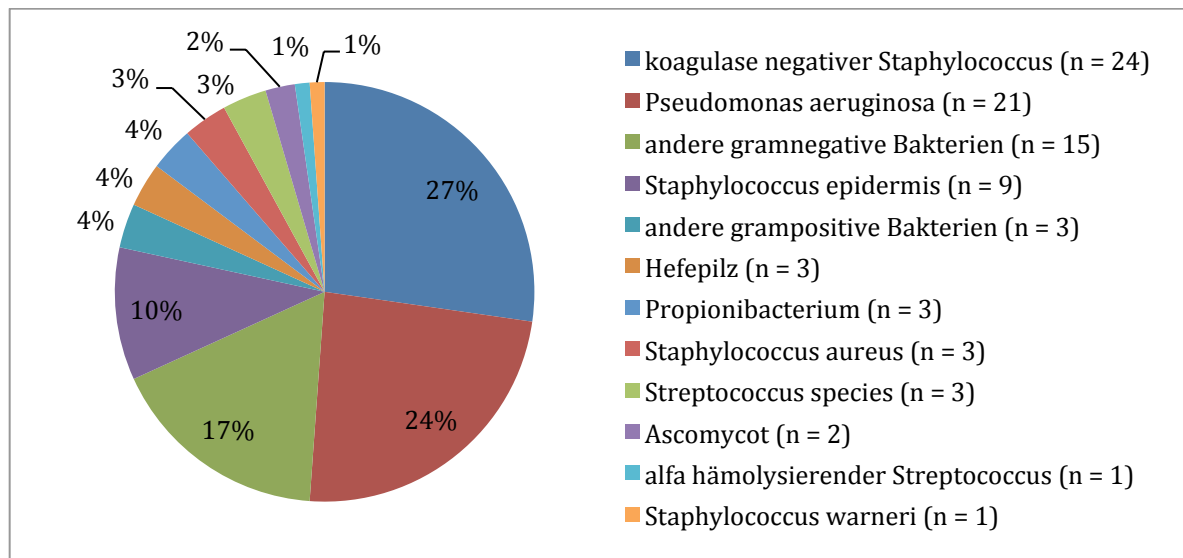


Abbildung 11: Übersicht über die identifizierten Erreger bei Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 54$).

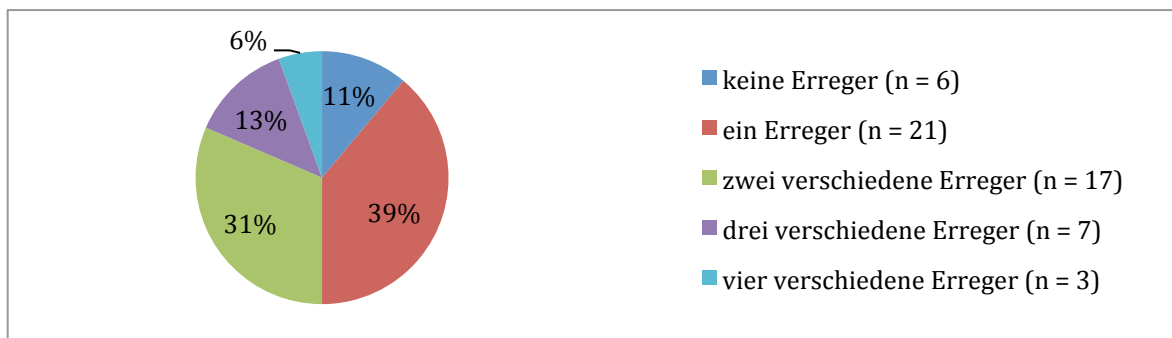


Abbildung 12: Übersicht über die Anzahl an verschiedenen Erregern pro Patient für Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 54$).

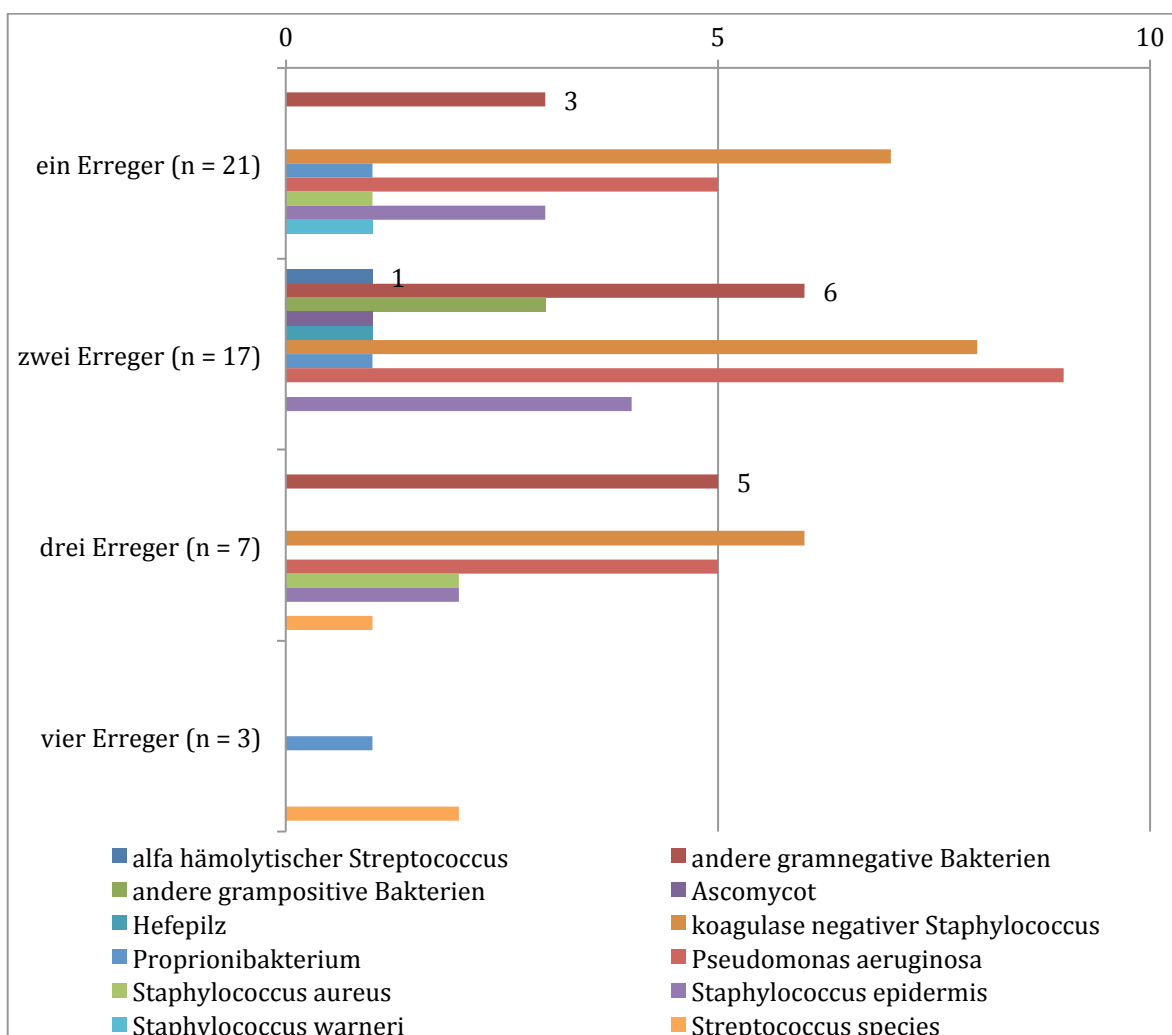


Abbildung 13: Übersicht über die Erregerverteilung, abhängig von der Anzahl der gefundenen Erreger für Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 48$).

3.2.2. Antibiotische Resistenzen der ermittelten Erreger

Im folgenden Abschnitt finden sich die Ergebnisse der Auswertung aller vorliegenden Antibiotogramme der mikrobiologisch identifizierten bakteriellen Erreger. Nicht für alle $N = 230$ Erreger konnte den Unterlagen ein Antibiotogram entnommen werden, weshalb nicht alle Erreger in den folgenden Untersuchungen berücksichtigt sind, sondern lediglich $n = 188$.

3.2.2.1. Sensibilitätsraten der Erreger von Patienten mit und ohne Kontaktlinsennutzung

Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der vorliegenden Resistenztestungen, der bei Patienten ohne und mit Kontaktlinsennutzung gefundenen bakteriellen Erreger. Es werden, wie bereits oben erwähnt, nur Antibiotika betrachtet, die in der Roten Liste 2015 unter Ophthalmika aufgeführt sind oder während der Therapie zum Einsatz gekommen sind, wie unten unter Punkt 3.3.2 dokumentiert.

Für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung sind das, mit den jeweiligen Sensibilitätsquoten: Gentamicin (83,61%), Neomycin (63,89%), Imipenem (97,83%), Meropenem (88,71%), Cefotaxim / Ceftriaxon (74,14%), Ceftazidim (86,05%), Cefuroxim (88,10%), Vancomycin (91,80%), Ciprofloxacin (73,44%), Levofloxacin (77,55%), Moxifloxacin (73,24%), Ofloxacin (64,44%), Tobramycin (71,88%), Fusidinsäure (100%), Polymyxin B / Colistin (24,00%), Chloramphenicol (91,67%), Erythromycin (56,92%), Azithromycin (62,79%), Linezolid (100%) und Tetracyclin (64,58%).

Für die, bei Patienten mit Kontaktlinsennutzung, gefundenen bakteriellen Erreger ergeben sich nach Auswertung der Antibiotogrammen folgende Sensibilitätswerte: Gentamicin (78,57%), Neomycin (71,43%), Imipenem (89,47%), Meropenem (77,78%), Cefotaxim (Ceftriaxon) (44,23%), Ceftazidim (82,22%), Cefuroxim (41,67%), Vancomycin, (75,76%), Ciprofloxacin (45,28%), Levofloxacin (86,49%), Moxifloxacin (68,18%), Ofloxacin (70,37%), Tobramycin (76,92%), Fusidinsäure (100%), Polymyxin B /Colistin (70,37%), Chloramphenicol (62,50%), Erythromycin (54,55%), Azithromycin (44,00%), Linezolid (100%) und Tetracyclin (60,71%).

Tabelle 5: Übersicht über die Sensibilitätslage der bei Patienten mit und ohne Kontaktlinsennutzung isolierten Erreger.

Antibiotikum	1	2	3	4
Gentamicin	51	83,61%	44	78,57%
Neomycin	23	63,89%	15	71,43%
Imipenem	45	97,83%	34	89,47%
Meropenem	55	88,71%	42	77,78%
Cefotaxim / Ceftriaxon	43	74,14%	23	44,23%
Ceftazidim	37	86,05%	37	82,22%
Cefuroxim	37	88,10%	15	41,67%
Vancomycin	56	91,80%	25	75,76%
Ciprofloxacin	47	73,44%	24	45,28%
Levofloxacin	38	77,55%	32	86,49%
Moxifloxacin	52	73,24%	30	68,18%
Ofloxacin	29	64,44%	19	70,37%
Tobramycin	46	71,88%	40	76,92%
Fusidinsäure	6	100,00%	4	100,00%
Polymyxin B/ Colistin	6	24,00%	19	70,37%
Chloramphenicol	33	91,67%	15	62,50%
Erythromycin	37	56,92%	18	54,55%
Azithromycin	27	62,79%	11	44,00%
Linezolid	7	100,00%	7	100,00%
Tetracyclin	31	64,58%	17	60,71%

1= Anzahl der auf dieses Antibiotikum getesteten Erreger bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung; 2= prozentuale Anzahl der sensibel reagierenden Erreger bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung; 3= Anzahl der auf dieses Antibiotikum

getesteten Erreger bei Patienten mit Kontaktlinsennutzung; 4= prozentuale Anzahl der sensibel reagierenden Erreger bei Patienten mit Kontaktlinsennutzung

3.2.2.2. Übersicht über die Ergebnisse der Resistenztestungen für die einzelnen Erreger

Abbildung 14 stellt in Form eines Boxplots die Resistenzzahl der verschiedenen Erreger, unabhängig von den getesteten Wirkstoffen dar.

Erreger aus der Gruppe der anderen grampositiven Bakterien weisen durchschnittlich die höchsten Resistenzzahlen, gefolgt von Erregern des Typs *Pseudomonas aeruginosa* und Erregern aus der Gruppen der anderen gramnegativen Bakterien, auf. Die geringste Anzahl ist bei *Streptococcus species* Erregern zu finden.

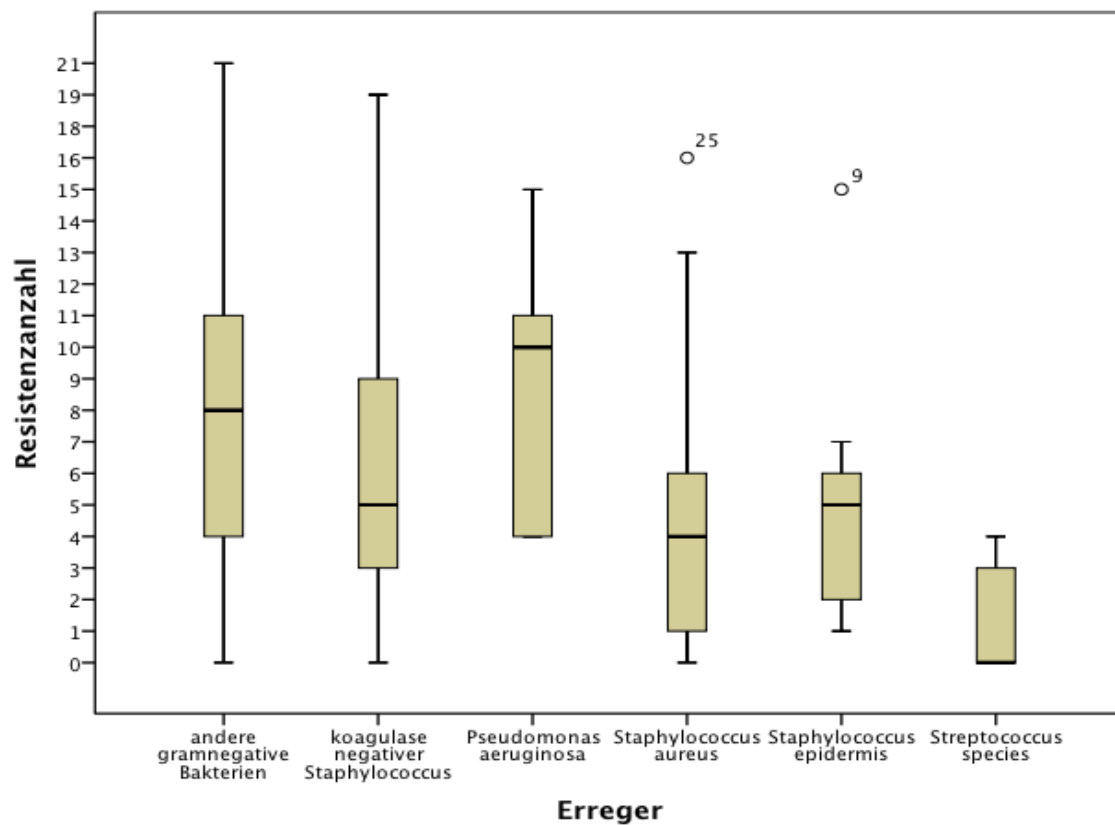


Abbildung 14: Boxplot mit der Übersicht über die Resistenzzahl der verschiedenen Erreger

Die sich im Anhang befindlichen Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29 und Abbildung 30 weisen die Sensibilitätsraten der verschiedenen Erregerarten gegenüber den getesteten antibiotischen Wirkstoffen aus, wobei nicht jeder einzelne Erreger in den Laboren auf jedes Antibiotikum getestet wurde. Es wird sich dabei auf die häufigsten vorkommenden Erreger/ Erregergruppen beschränkt. Im Einzelnen sind das Erreger aus der Gruppe der anderen gramnegativen Bakterien, Koagulase negativen Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis* und *Streptococcus species*.

Die unter der Gruppe andere gramnegative Bakterien zusammengefassten Erreger sind, wie Abbildung 25 zu entnehmen ist, alle gegenüber Levofloxacin getesteten Erreger sensibel. Die anderen Fluorchinolonen, Ofloxacin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin weisen Sensibilitätsraten von 83,33% bzw. 82,61% bzw. 78,26% auf. Die übrigen ophthalmologisch einsetzbaren Antibiotika weisen Sensibilitätsraten von 28,57% (Chloramphenicol) bis 54,17% (Gentamicin) auf.

Laut Abbildung 26 sind die Sensibilitätswerte von Fluorchinolone gegenüber koagulase negativen Staphylokokken 50,00% für Ciprofloxacin, 70,83% für Levofloxacin, 68,00% für Moxifloxacin und 50,00% für Ofloxacin. Die übrigen Antibiotika zeigen Wirkungsraten von 95,83% (Chloramphenicol), 91,67% (Cefuroxim), 91,30% (Gentamicin), 80,00% (Tobramycin), 72,00% (Tetracyclin), 50,00% (Azithromycin), 48,00% (Erythromycin) und 0,00% für Polymyxin B / Colistin.

Sogenannte Problemkeime vom Typ *Pseudomonas aeruginosa* reagieren sensibel auf Azithromycin in 20,00%, auf Moxifloxacin in 30,77% und auf Gentamicin in 95,15%. Zudem waren alle getesteten Erreger gegenüber Tobramycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxa-

cin und Polymyxin B /Colistin sensibel. Im Gegensatz dazu zeigten Cefuroxim, Chloramphenicol, Erythromycin und Tetracyclin keinerlei Wirkung auf die getesteten Erreger, wie Abbildung 27 zu entnehmen ist.

Die Analyse der Antibiotogramme des Erregers *Staphylococcus aureus* zeigt in Abbildung 28, dass gegen Polymyxin B / Colistin eine Sensibilitätsrate von 0,00%, Ofloxacin und Tetracyclin je eine von 71,43%, Erythromycin eine von 81,25%, Levofloxacin eine von 85,71%, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Tobramycin je eine von 87,50%, und Gentamicin eine von 93,75% aufweisen. Zudem haben Fusidinsäure, Azithromycin und Chloramphenicol eine Wirkungsrate von jeweils 100%.

Abbildung 29 zeigt die Sensibilitätsraten für den Erreger *Staphylococcus epidermis*. Dabei hat Polymyxin B / Colistin gegenüber keinem der getesteten Erreger eine antibiotische Wirkung, Erythromycin gegenüber 52,94%, Azithromycin und Ofloxacin gegenüber 62,50%, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Tetracyclin jeweils gegenüber 66,67%, Moxifloxacin gegenüber 70,59%, Fusidinsäure gegenüber 80,00%, Gentamicin gegenüber 88,24% und Tobramycin gegenüber 90,91%. Cefuroxim und Chloramphenicol erwiesen sich gegenüber allen getesteten Erregern wirksam.

Die unter *Streptococcus species* zusammengefassten Erreger haben die in Abbildung 30 dargestellten Sensibilitätsraten gegenüber den getesteten Erregern: Tobramycin mit 50,00%, Gentamicin mit 66,67%, Ofloxacin und Tetracyclin mit je 75,00% und Cefuroxim, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Azithromycin und Chloramphenicol mit jeweils 100%.

3.3. Analyse der antibiotischen Therapie

3.3.1. Zahl der Änderungen der antibiotischen Medikation

Die Abbildung 15 stellt die Anzahl der Wechsel der Antibiotikatherapie bei Patienten mit und ohne Kontaktlinsennutzung dar.

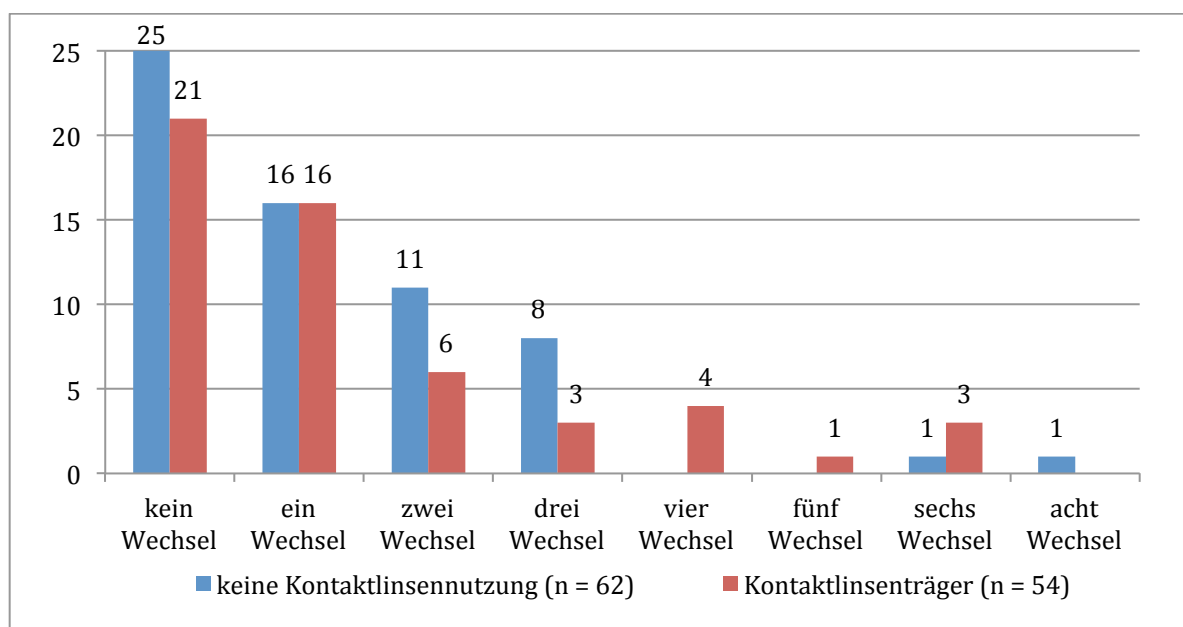


Abbildung 15: Übersicht über die Anzahl der Wechsel in der Zusammensetzung der Antibiotikamedikation bei Patienten mit und ohne Kontaktlinsennutzung.

3.3.2. Aufschlüsselung der gegebenen antibiotischen Medikationen

Abbildung 16 und Abbildung 17 geben eine Übersicht über den prozentualen Anteil der einzelnen, in den unterschiedlichen Medikationen bzw. nach den einzelnen Wechseln ein-

gesetzten, Antibiotika. Sowohl bei Patienten mit, als auch ohne Kontaktlinsennutzung sind die Fluorchinolone Levofloxacin, Ofloxacin und Moxifloxacin während der ersten Medikationen die mit Abstand am häufigsten eingesetzten Antibiotika. Während deren Anteile bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung stark abnehmen bzw. vollständig reduziert werden und dafür mehrere unterschiedliche Wirkstoffe genutzt werden, bleibt der Anteil von Levofloxacin bei Kontaktlinsenträgern über alle Medikationen hinweg im mittleren bis hohen zweistelligen Prozentbereich. Jedoch kommen auch hier mit fortschreitender Medikation weitere unterschiedliche Wirkstoffe zum Einsatz.

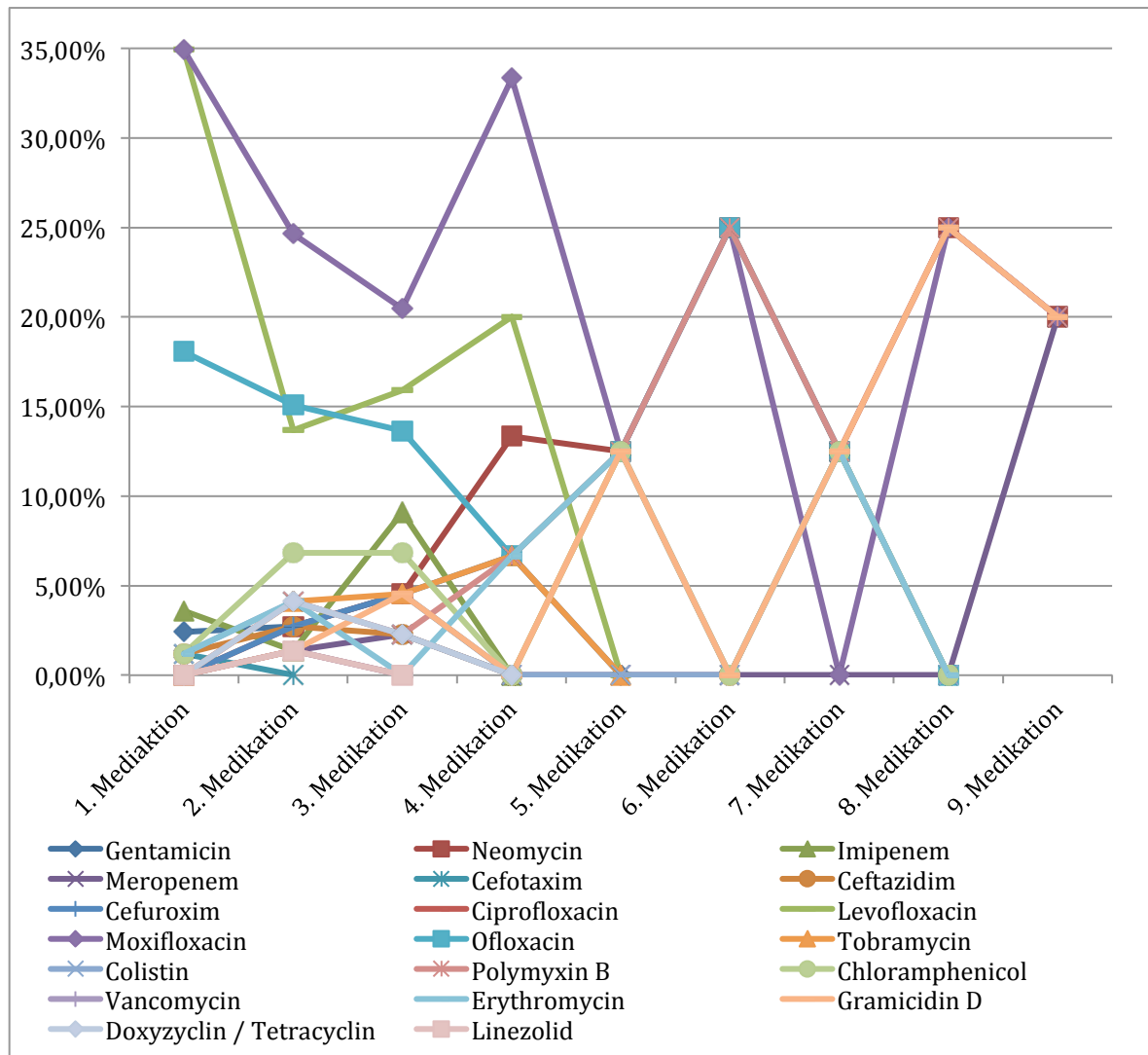


Abbildung 16: Veränderung des prozentualen Anteils der einzelnen Antibiotika nach den einzelnen Änderungen an der antibiotischen Medikation für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 62$).

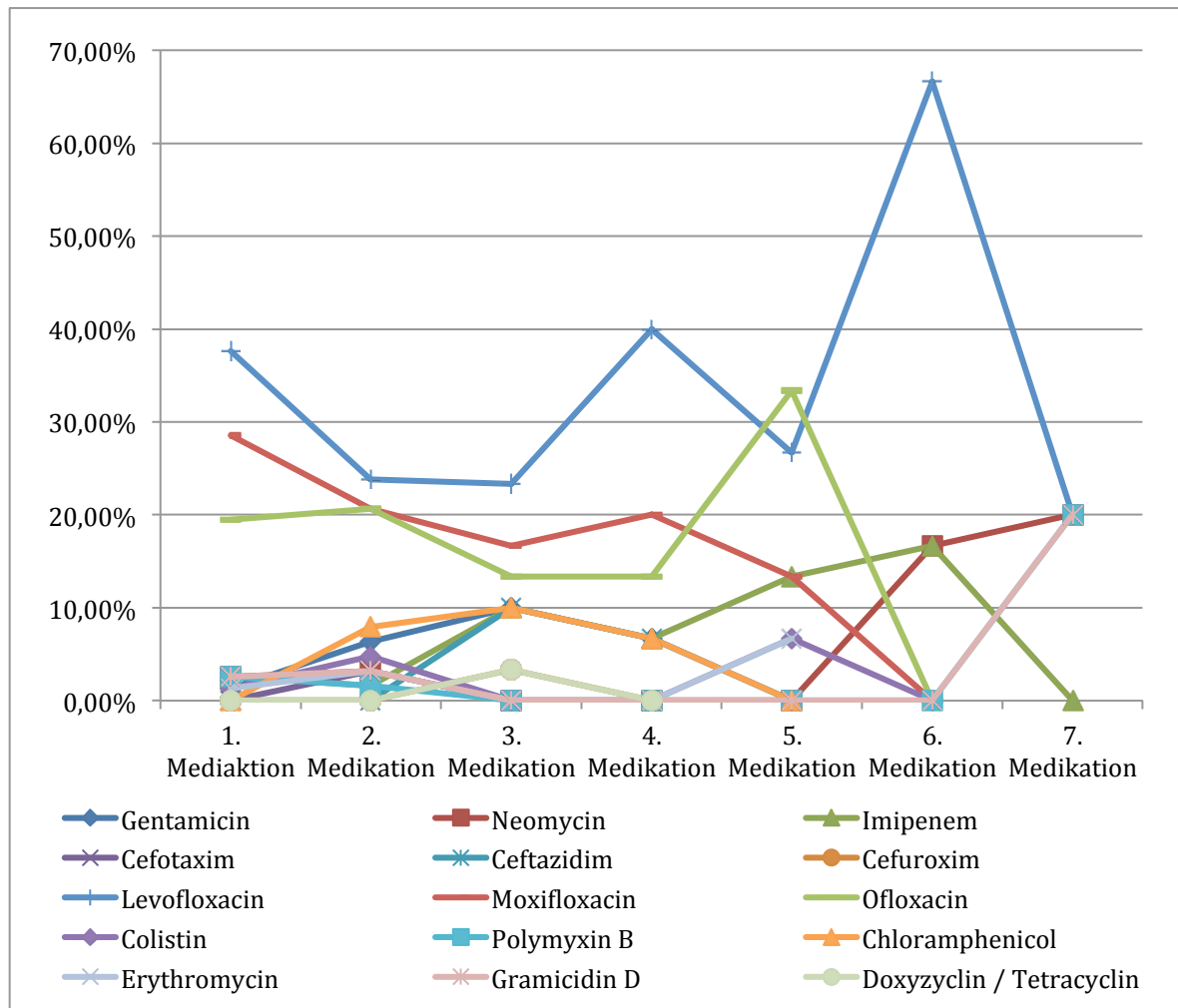


Abbildung 17: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der eingesetzten Antibiotika nach den Wechseln in der Zusammensetzung der antibiotischen Medikation für Kontaktlinsenträger ($n = 54$).

3.4. Analyse der Visusentwicklung

Im Folgenden wird die Visusveränderung während der Therapie für verschiedene Teilgruppen untersucht. Die Änderung des Visus wird, soweit nicht anders angegeben, aus dem Unterschied zwischen dem Visuswert bei Therapiebeginn und dem Visuswert bei Therapieende ermittelt. Hierbei besteht die Möglichkeit der Visusverbesserung, der Visusverminderung und keiner Veränderung des Visuswertes.

3.4.1. Visusverteilungen und Entwicklung aller Patienten

Abbildung 18 und Abbildung 19 enthalten die Verteilung der Visuswerte aller Patienten ohne beziehungsweise mit Kontaktlinsennutzung zu Beginn und am Ende der Therapie. Die Patienten werden, entsprechend ihres Visus', in sechs Gruppen aufgeteilt.

Die Abbildung 20 enthält eine Übersicht über die Veränderung der Visuswerte innerhalb der beiden Patientengruppen. Unter den Patienten ohne Kontaktlinsennutzung stellen die mit einem Wert von FZ, HBW oder Lux zu Therapiebeginn die zahlenmäßig größte Gruppe dar, gefolgt von Patienten mit einem Wert von 1/50MV bis maximal 0,1. Am Therapieende zeigt sich in der Reihenfolge zwischen beiden Gruppen ein genau umgekehrtes Bild. Waren bei Therapiebeginn noch Patienten mit einem Visus zwischen 0,4 und 0,63, besser als 0,63 und zwischen 0,125 und 0,3 in absteigender Reihenfolge die zahlenmäßig größten Gruppen, so sind am Ende der Therapie in der drittgrößten Gruppe Patienten mit einem Wert von 0,125 bis 0,3 gefolgt von Patienten mit einem Visuswert von 0,4 bis 0,63 und besser

als 0,63. Insgesamt wurde bei 60% der Patienten eine Verbesserung, bei 16% Verminderung und bei 24% keine Veränderung des Visuswertes am Ende der Therapie gemessen.

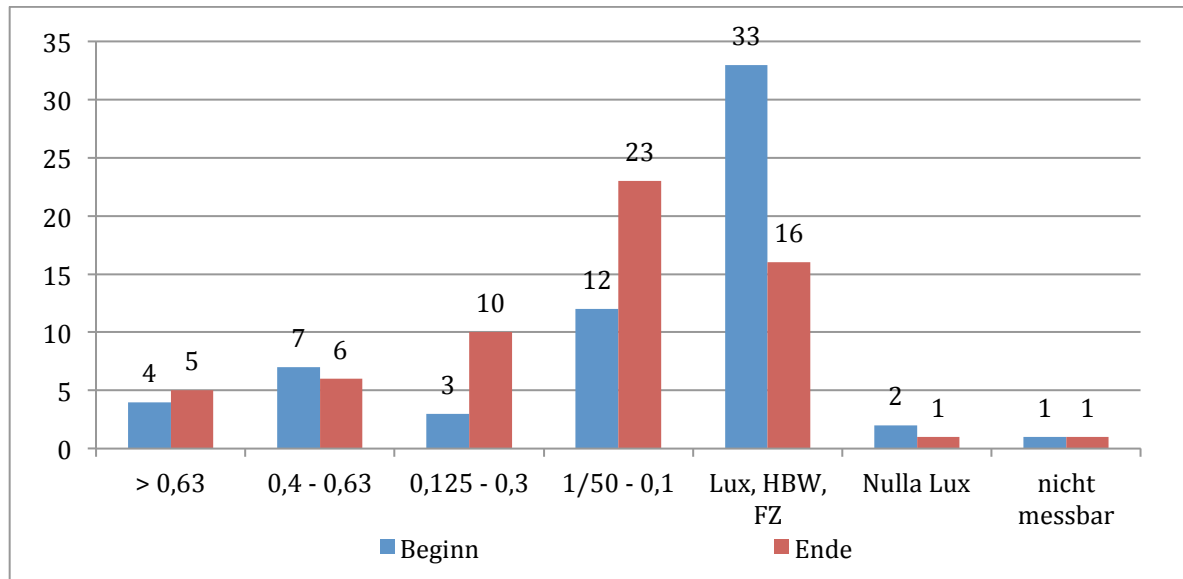


Abbildung 18: Visusverteilung für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 62$) zu Therapiebeginn und am Therapieende

Unter Patienten mit Kontaktlinsennutzung ist ebenfalls die Gruppe mit einem Visuswert von FZ, HBW oder Lux zu Therapiebeginn die größte. Es folgen die Gruppen mit den Werten 1/50MV bis 0,1, 0,125 bis 0,3, 0,4 bis 0,63 und besser als 0,63. Dies entspricht mit einer Ausnahme der Größenreihenfolge am Ende der Therapie. Hier ist Gruppe mit den Werten FZ, HBW oder Lux nur noch die viertgrößte. Insgesamt konnte am Ende der Therapie bei 76% den Kontaktlinsenträgern ein besserer, bei 11% ein geringerer und bei 13% der gleiche Visuswert wie zu Therapiebeginn gemessen werden.

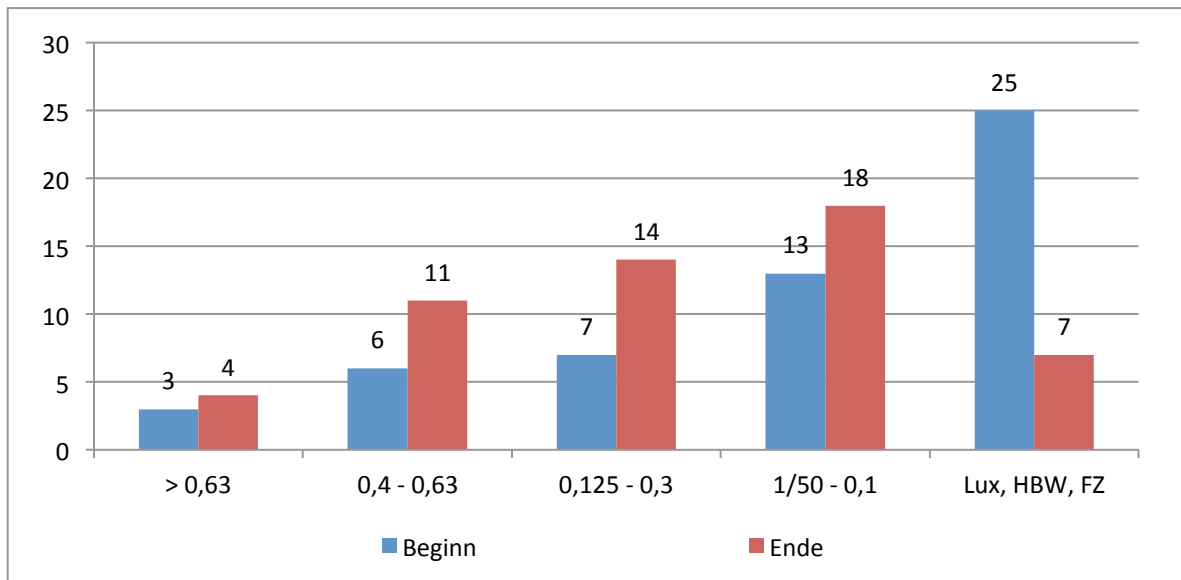


Abbildung 19: Visusverteilung für Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 54$) zu Therapiebeginn und am Therapieende.

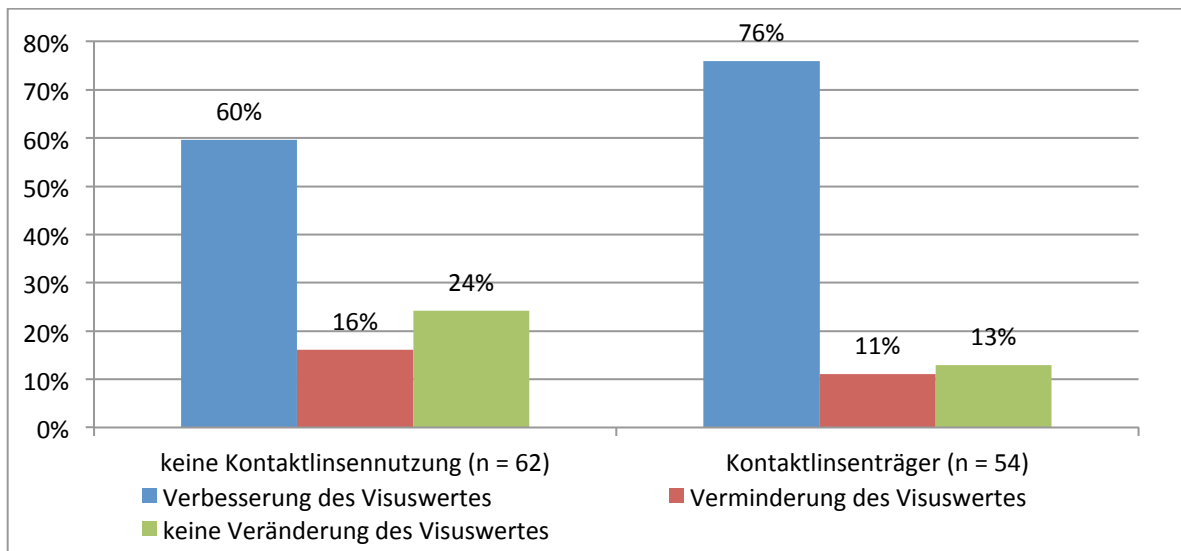


Abbildung 20: Übersicht über die Visusveränderung für Patienten ohne ($n = 62$) und mit ($n = 54$) Kontaktlinsennutzung am Therapieende im Vergleich zum Therapiebeginn

3.4.2. Unterschied zwischen dem Visus bei Therapiebeginn und Therapieende

Der Unterschied zwischen dem Visus bei Therapiebeginn und Therapieende ist, berechnet mittels des Wilcoxon Tests für zwei verbundene Stichproben, signifikant ($p \leq .001$).

3.4.3. Visusentwicklung abhängig von der Anzahl verschiedener Erreger

Abbildung 21 zeigt die Visusentwicklung abhängig von der Anzahl der verschiedenen identifizierten bakteriellen Erreger.

Bei Patienten mit einem und zwei Erregern wird in je 66% eine Verbesserung, in je 11% eine Verminderung und in je 23% der Fälle keine Veränderung des Visuswertes am Ende der Therapie im Vergleich zum Therapiebeginn gemessen. Von allen Patienten mit drei unterschiedlichen Erregern wird bei 64% ein besserer, bei 21% ein geringerer und bei 14% der gleiche Visuswert am Therapieende gemessen. Keine Stagnation des Visuswertes gibt es bei Patienten mit vier Erregern, jedoch bei 60% einen verbesserten und bei 40% einen verminderten Wert. Der für den einzigen Patienten mit fünf unterschiedlichen Erregern liegt am Ende der Therapie ein besserer Wert im Vergleich zum Beginn vor.

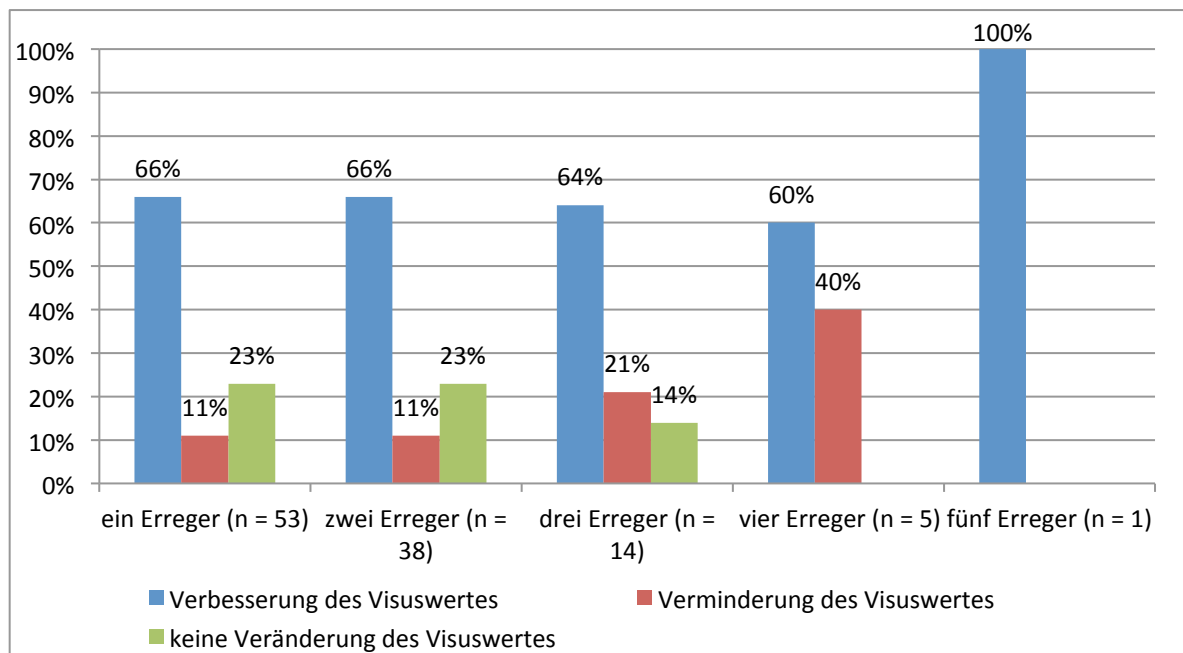


Abbildung 21: Visusentwicklung abhängig von der Anzahl der verschiedenen Erreger.

3.4.4. Visusentwicklung für einen bestimmten Ausgangsvisus

Abbildung 22 gibt eine Übersicht über die Visusentwicklung abhängig von dem Ausgangsvisus bei Therapiebeginn.

Patienten mit den Ausgangswerten 0,5, FZ, HBW und Lux für den Visus hatten in 67% bzw. 82% bzw. 84% bzw. 80% am Ende der Therapie einen besseren Visuswert. Von allen Patienten mit Ausgangswerten von 0,5 und HBW wurde bei keinem eine Verminderung, lediglich bei 33% bzw. 19% eine Stagnation des Wertes festgestellt. Während 5% der Patienten mit dem Wert FZ zu Therapiebeginn eine Verminderung des Visus hinnehmen mussten, gab es bei 14% keinerlei Veränderung. Im Gegensatz dazu verminderte sich bei 20% aller Patienten mit dem Visuswert Lux bei Vorstellung in der Augenklinik der Visus während der Therapie. Von den Patienten mit einem Wert von 0,4 zeigten am Therapieende in

der Hälfte eine Minderung, 33% eine Verbesserung und 17% keine Veränderung des Visuswertes im Vergleich zum Therapiebeginn.

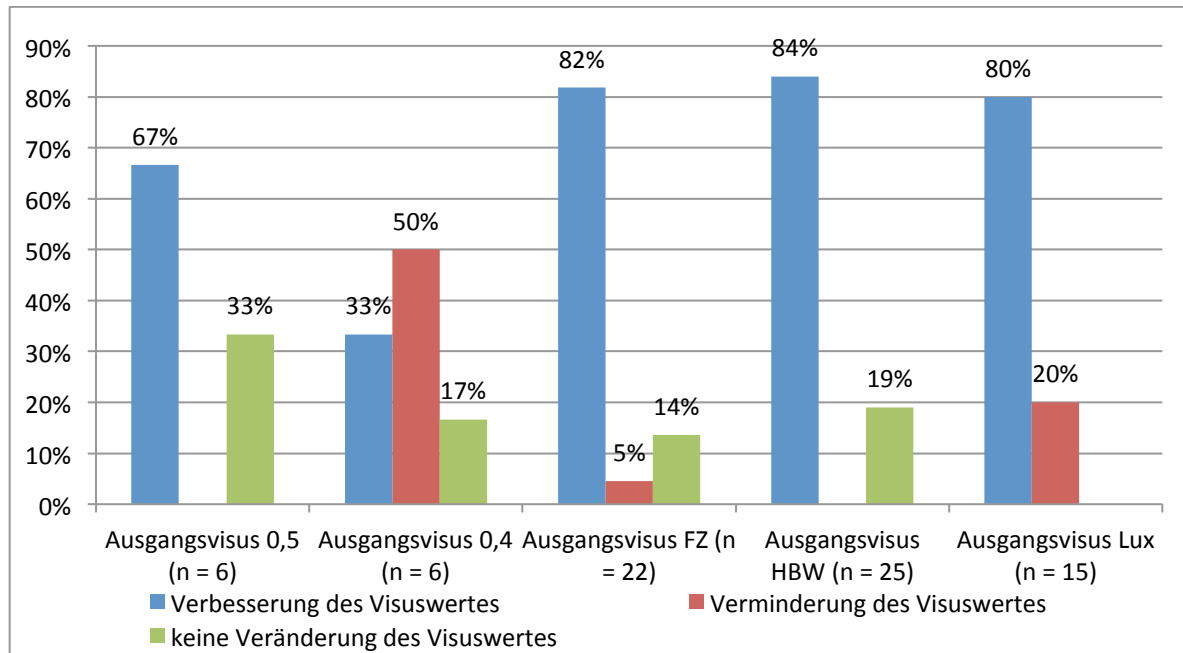


Abbildung 22: Visuentwicklung für einen bestimmten Ausgangsvision.

3.4.5. Visuentwicklung bei Patienten mit weichen Kontaktlinsen

Abbildung 23 zeigt, dass sich bei 75% der Träger weicher Kontaktlinsen bis zum Ende der Therapie eine Verbesserung des Visuswertes eingestellt hat. Zudem verminderte bzw. stagnierte bei je 12,5% der Patienten der Visuswert während der Therapie.

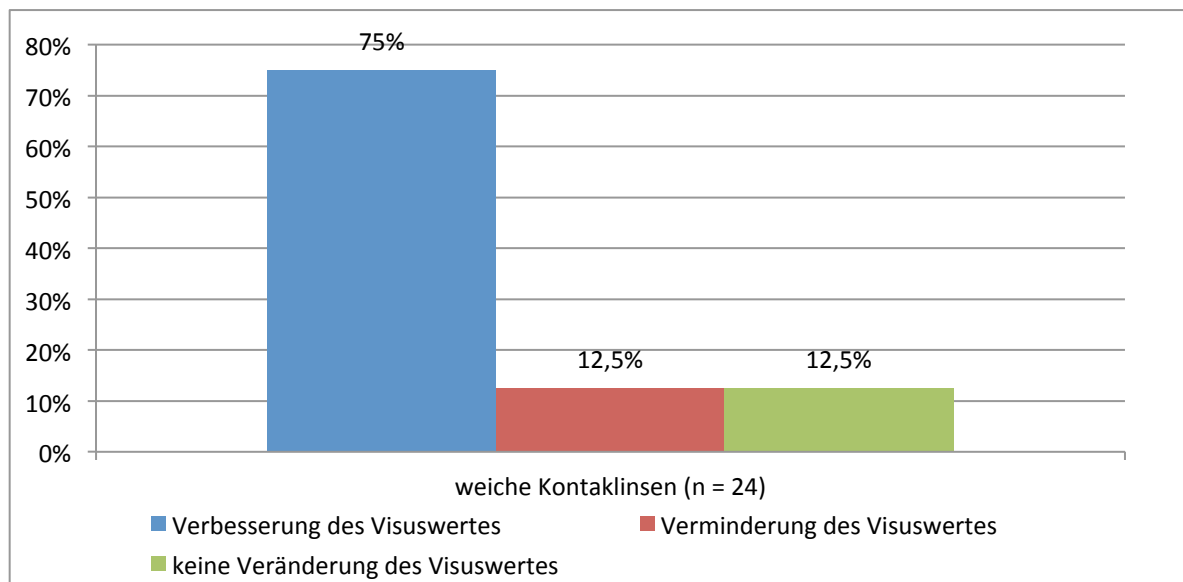


Abbildung 23: Visusentwicklung bei Patienten mit Nutzung weicher Kontaktlinsen.

3.4.6. Visusentwicklung bei Patienten mit Risikofaktoren und -erkrankungen

Die Abbildung 24 gibt eine Übersicht über die Visusentwicklung bei Patienten, die in ihrer Anamnese mindestens einen Risikofaktor oder mindestens eine Risikoerkrankung aufweisen. Für Patienten ohne Risikofaktoren, bei Patienten mit bereits erfolgten Augenoperationen, überstandenen Herpeskeratitiden, keinen Risikoerkrankungen und mit Diabetes melitus liegen in über 60% der Fälle am Ende der Therapie bessere Visuswerte als noch zu Beginn vor. Bei chronisch alkoholabhängigen und Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung war das in 50% und für Patienten mit einer Immunsuppression in 40% der Fälle möglich. Eine Visusminderung liegt, über alle Gruppen hinweg, in einer Spannweite von 13,8% bis 20% der Fälle vor. Lediglich unter den Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung wurde bei keinem eine Visusminderung gemessen. Eine Stagnation liegt bei der Hälfte der rheumatisch erkrankten Patienten, bei 40% der immunsupprimierten und 33,3% der chro-

nisch alkoholabhängigen vor. Für die übrigen Gruppen bewegen sich diese Werte zwischen 13,3% und 23,4%.

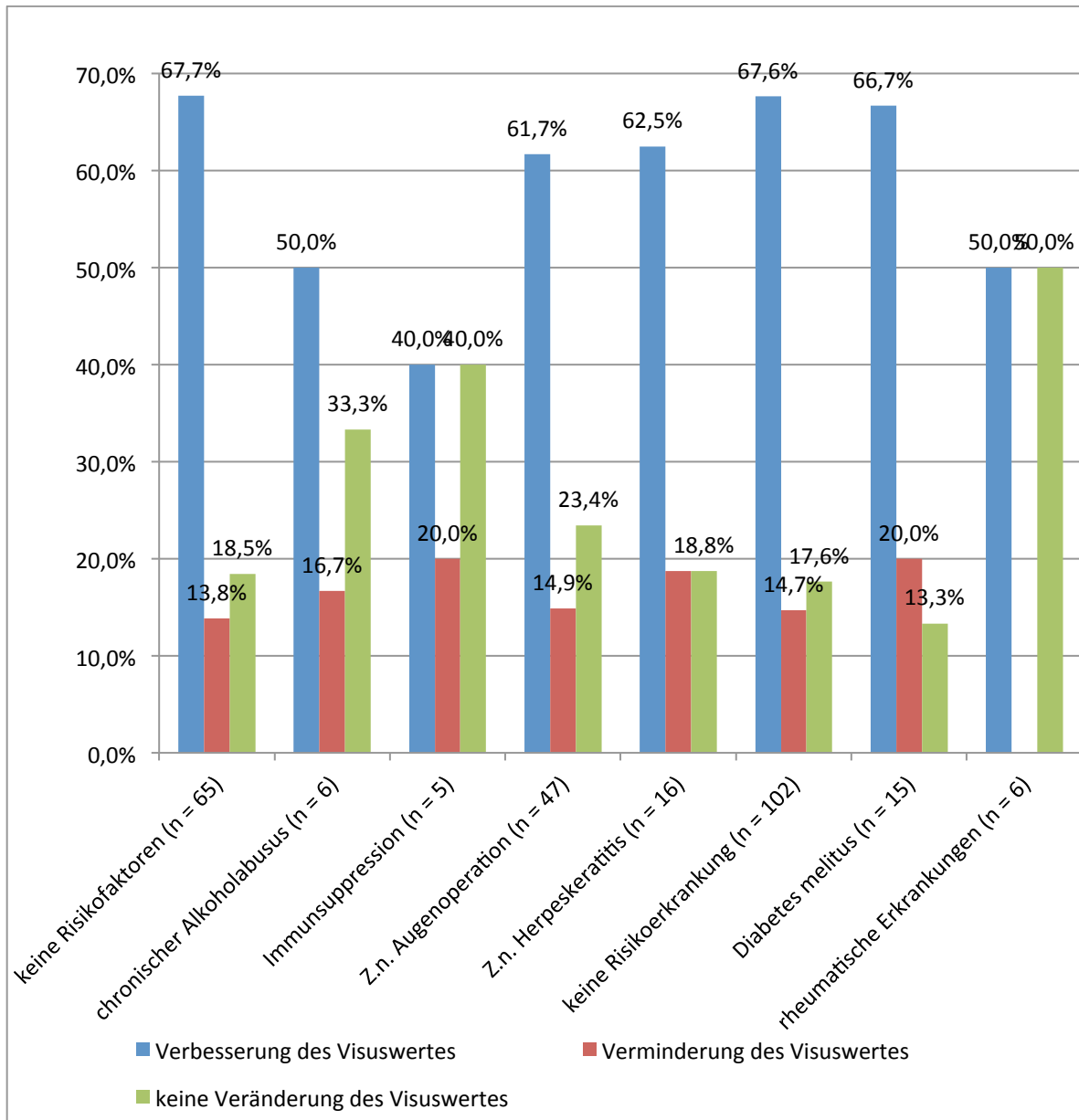


Abbildung 24: Visusentwicklung bei Patienten mit Risikofaktoren und -erkrankungen.

4. Diskussion

Auf das Therapieergebnis einer Hornhautentzündung haben Risikofaktoren und –erkrankungen einen großen Einfluss. Die Risiken unterscheiden sich in den verschiedenen Untersuchungen in Anzahl und Verteilung. Die gefundenen Risikofaktoren werden bestätigt: Zustand nach erfolgter Augenoperation, nach erfolgter Herpeskeratitis, chronischer Alkoholabusus, Immunsuppression, Kontaktlinsennutzung, Deformation eines Augenlides, Erkrankung an Diabetes melitus, ein oberflächlicher Epitheldefekt des betroffenen Auges oder das Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung (5, 8, 9, 37, 40). Insgesamt lässt sich festhalten, dass bei allen untersuchten Patienten bei $n = 84$ (65,6%) mindestens einer der genannten Risikofaktoren oder eine Risikoerkrankung vorliegt. In anderweitig durchgeführten Untersuchungen beträgt diese Quote sogar 90,6% und 97% und liegt damit deutlich höher (11, 25).

Derjenige Teil der Patienten, der vor seiner Therapie in der Augenklinik von einem niedergelassenem Augenarzt, Hausarzt oder mittels anderer privater Quellen (erfolglos) antibiotisch therapiert wurde, fällt relativ hoch aus und wird in diesem Umfang von der Literatur bestätigt (37, 49). Auftretende Komplikationen können von niedergelassenen Augenärzten in vielen Fällen nicht behandelt werden. In ihren Praxen halten sie weder notwenige Kapazitäten für eine stationäre Aufnahme vor, noch verfügen sie über Möglichkeiten einer intensiveren therapeutischen Behandlung. Aus diesem Grund überweisen sie Patienten mit Komplikationen in die Augenklinik. Dies führt zu dem erhöhten Anteil antibiotisch vorbehandelter Patienten (2, 8, 38).

Die in der vorliegenden Untersuchung häufigsten Erreger, bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung koagulase negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus species* und *Staphylococcus epidermis* und bei Kontaktlinsenträgern koagulase negative Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, andere gramnegative Bakterien und *Staphylococcus epidermis* werden auch in Studien aus ähnlichen geographisch-klimatischen Regionen als Haupterreger benannt. Während in den jeweiligen Untersuchungen für den häufigsten grampositiven Erreger mehrere unterschiedliche Erreger genannt werden, ist es wie in der vorliegenden Untersuchung unter den gramnegativen *Pseudomonas aeruginosa*.

In Bezug auf den vorherrschenden Typ der Erreger, grampositive oder gramnegative, decken sich die vorliegenden Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur. Bourcier et al. und Sand et al. kommen in ihren Studien aus Paris und Los Angeles zu einem ebenfalls mehrheitlich grampositiv geprägtem Erregerspektrum und bestätigen somit die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse. (11, 16, 17, 20, 35, 37-39, 47, 49).

Aus den gewonnenen Proben von 88,9% der untersuchten Kontaktlinsenträger und 87,1% der untersuchten Patienten ohne Kontaktlinsennutzung konnte mikrobiologisch mindestens ein Erreger nachgewiesen werden. Beide Werte liegen damit über den in der Literatur für eine erfolgreiche mikrobiologische Bestimmung veröffentlichten Werten. Im Einzelnen sind das bei Shalchi et al. 34,2% und bei Vajpayee et al. 73,86% (44, 49).

Die Tatsache, dass $N = 230$ unterschiedliche Erreger aus den entnommenen Proben isoliert werden konnten, liegen höchstwahrscheinlich in den lokal sehr guten Möglichkeiten zur mikrobiologischen Diagnostik begründet. So stehen neben den mikrobiologischen Kapazitäten des hauseigenen mikrobiologischen Forschungslabors auch die des räumlich nahege-

legenem Max von Pettenkofer-Instituts München zur Verfügung. Dieser Umstand ermöglicht eine unverzügliche parallele Auswertung der gewonnenen Proben in zwei unterschiedlichen Einrichtungen. Gleichzeitig werden durch die unmittelbare Nähe der beiden Labore etwaige negative Einflüsse des Transports auf die zu untersuchenden Proben auf ein Minimum reduziert. Diese beiden Punkte könnten erklären, warum bei uns die Rate der isolierten Erreger höher war, als in den anderen Studien.

Die Ergebnisse der Resistenz- und Sensibilitätstestungen beider Institute decken sich mit den Daten zu den verwandten antibiotischen Wirkstoffen und den Empfehlungen der American Academy of Ophthalmology in ihrem Preferred Practice Pattern® zur antibiotischen Therapie bakterieller Keratitiden. Darin wird der Einsatz von Levofloxacin als Mittel der Wahl, u.a. solange kein Erreger bekannt ist, befürwortet. Dies stellt somit eine wirksame therapeutische Maßnahme dar. Weiter wird der Einsatz von Fluorchinolonen gegenüber grampositiven Kokken, gramnegativen Stäbchen, gramnegativen Kokken und bei multiplen Erregern befürwortet (2).

39,7% der Patienten konnten ausschließlich durch eine kalkulierte Antibiotikagabe erfolgreich therapiert werden. Nach drei zusätzlichen Veränderungen in der Zusammensetzung der antibiotischen Medikation liegt der Anteil sogar bei 91%. Für die Dauer dieser vier Abschnitte dominieren Fluorchinolone die Liste der eingesetzten antibiotischen Wirkstoffe. Eine Schlüsselrolle spielt dabei Levofloxacin, das in der Augenklinik standardmäßig für die initial kalkulierte Antibiose verwendet wird (34). Dass die untersuchten häufigsten Erreger im Durchschnitt sehr gute Sensibilitätswerte, im Vergleich zu den übrigen getesteten Antibiotika, gegenüber Levofloxacin aufweisen, bestätigt die Entscheidung, diesen Wirkstoff zur kalkulierten Antibiose einzusetzen. Weitere Gründe für den Rückgang der prozentualen

Anteile liegen in der mit fortschreitender Behandlungsdauer steigenden Zahl erfolgreich therapierter Patienten mit entsprechenden Sensibilitäten. Auch das vermehrte Vorliegen erregerspezifischer Antibiotogramme und der damit einhergehenden Umstellung der antibiotischen Medikation hat daran einen Anteil.

Separat betrachtet, zeigt es bei Kontaktlinsenträgern identifizierten Erregern die viertbeste Wirksamkeit. Der uneingeschränkte Einsatz als Mittel der Wahl für die kalkulierte Therapie der drei besser wirksamen Antibiotika ist aus verschiedenen Gründen abzulehnen. Die Sensibilitätsraten für Fusidinsäure und Linezolid beruhen auf nur sehr geringen Fallzahlen von $n = 4$ bzw. $n = 7$. Die Testungen wurden zudem nur an ausgesuchten Erregergruppen vorgenommen, weshalb sich keine abschließende Aussage über deren Wirksamkeit gegenüber allen gefundenen treffen lässt. Imipenem kommt aufgrund seiner ausschließlich systemischen Darreichungsform und Komplikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls nicht für den flächendeckenden Einsatz während der kalkulierten Antibiose in Frage. Lediglich in Ausnahmefällen und nach sorgfältiger Abwägung zwischen den Risiken und dem zu erwartenden Nutzen wird Imipenem in der Augenklinik frühzeitig in der Therapie eingesetzt. Voraussetzung hierfür ist ein bereits sehr weit fortgeschrittener Verlauf der Keratitis mit den entsprechenden klinischen Symptomen und einer starken Reduktion des Visuswertes und auch einer starken, endophthalmitisartigen intraokularen Reaktion. Zudem muss gewährleistet werden, dass die Nierenfunktion auch unter der Gabe von Imipenem nicht beeinträchtigt wird. Zusätzlich muss bedacht werden, dass es sich hierbei um ein Reserveantibiotikum handelt.

Gegenüber den bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung gefundenen Erregern zeigt Levofloxacin leicht überdurchschnittliche Werte. Das gute bzw. sehr gute Abschneiden von

Levofloxacin für diese beiden Gruppen bestätigt, dass in der Augenklinik München vergleichbare Ergebnisse wie in den vorgenannten Studien erreicht werden konnten.

Diese therapeutischen Maßnahmen bilden somit eine sehr gute Ausgangsposition, um im Zuge der Behandlung eine Verbesserung des Visuswertes zu erreichen. Für 65,6% aller untersuchten Patienten wurde diese offensichtlich genutzt und es konnte am Therapiende ein besserer Visuswert ermittelt werden. Ein Vergleich mit den bereits publizierten Werten von Bourcier et al. und Gudmundsson et al. unterstreicht die in der Augenklinik erreichte Quote. Die Werte von Bourcier et al. liegen mit 60% für einen verbesserten Visuswert am Ende der Therapie nur relativ wenig unter den in der Augenklinik erreichten Ergebnissen. Gudmundsson et al. hingegen weisen in ihrer Publikation eine deutlich schwächere Quote von nur 44% aus. Auf der anderen Seite jedoch unterbieten sowohl Bourcier et al. als auch Schaefer et al. in ihren Untersuchungen mit Quoten von 5% bzw. 5,8% für Patienten mit einem geringeren Visuswerte am Ende der Therapie den in der Augenklinik erzielten Wert von 14,8% deutlich (2, 7, 11, 25, 40).

Ein weiteres Indiz für die Wirksamkeit der therapeutischen Maßnahmen ist, der signifikante Unterschied ($p \leq .001$), berechnet mit dem Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben, der Visuswerte zu Beginn und am Ende der Therapie. Zwar wurden in den vorliegenden Untersuchungen keine Gruppenvergleiche durchgeführt, dennoch geben die Ergebnisse einen Trend vor und sollten mit Hilfe weiterer Untersuchungen verifiziert oder falsifiziert werden. Im Einzelnen konnte bei 76% aller therapierten Kontaktlinsenträgern und 60% der Patienten ohne Kontaktlinsennutzung am Ende der Behandlung eine Verbesserung festgestellt werden. Denen ermittelten Prozentwerten stehen, wie erwähnt, publizierte Werte für gesamte Patientenkollektive von 60% bzw. 44% gegenüber (7, 11, 25, 40).

Einen bereits beschriebenen positiven Einfluss auf die Therapie haben die gute mikrobiologische Diagnostik und die nur geringe Anzahl an Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika. Neben diesen Aspekten könnte ein weiterer Grund für die guten ermittelten Ergebnisse in der unterschiedlichen Häufigkeit und Ausprägung etwaiger Risikofaktoren liegen. Die, verglichen mit anderen Publikationen, geringere Quote an Patienten mit mindestens einem Risikofaktor oder -erkrankung von 65,6% im Vergleich zu 90,6% bzw. 97% gibt hierauf einen Hinweis (11, 25).

Sowohl unter den Patienten mit, als auch ohne Kontaktlinsennutzung gab es nach Abschluss der Therapie für die Gruppen mit Ausgangswerten FZ, HBW und Lux für den Visus prozentual die größten Verbesserungen. In jeder dieser drei Gruppen konnte für jeweils mindestens 80% der Patienten am Ende der Therapie ein besserer Visuswert als noch bei Erstvorstellung in der Augenklinik gemessen werden.

Unter den Kontaktlinsenträgern zeigte sich prozentual gesehen häufiger eine Verbesserung als unter den Patienten ohne Kontaktlinsennutzung. Das verdeutlicht die Rolle von Kontaktlinsen als Risikofaktoren, die offensichtlich mithilfe einer entsprechenden suffizienten Therapie kompensiert und in das Gegenteil verkehrt werden können. Bourcier et al. bezeichnen in ihrer Untersuchung die Verwendung von Kontaktlinsen als den einflussreichsten Risikofaktor für eine bakterielle Keratitis (11). Auch Schaefer et al. heben mit ihren Forderungen, über die Gefahren der Kontaktlinsennutzung aufzuklären und Patienten die richtige Kontaktlinsenhygiene zu vermitteln, den Risikofaktor Kontaktlinsennutzung hervor (40). In die gleiche Richtung gehen zudem die Ergebnisse von Dart et al., die explizit Trägern weicher Kontaktlinsen ein erhöhtes Risiko für eine bakterielle Keratitis bescheinigen.

Besonders bei Trageperioden von mehr als sechs Tagen erhöht sich bei Kontaktlinsenträgern das Risiko für eine bakteriell Keratitis (14). Diese, ebenfalls ohne Gruppenvergleich ermittelten Werte, geben zwar eine Tendenz vor, müssen aber mit Hilfe weiterer Untersuchungen belegt oder widerlegt werden.

Unabhängig von der Anzahl der unterschiedlichen Erreger liegt die Quote einer Visusverbesserung, unter den vier größten untersuchten Patientengruppen, zwischen 60% und 66%. Auch ohne Gruppenvergleiche scheint die reine Anzahl der unterschiedlichen Erreger im Vergleich zu anderen Faktoren keinen allzu großen Einfluss auf die Visusveränderung während der Therapie zu haben. Eine Ursache hierfür kann das breite Wirkungsspektrum von Levofloxacin und der damit frühzeitig begonnenen suffizienten Therapie sein. Ein anderer Grund die großflächig durchgeführten mikrobiologischen Analysen zur Erreger-, Sensibilitäts- und Resistenzbestimmung und den daraus gegebenenfalls resultierenden Anpassungen in der Zusammensetzung der antibiotischen Medikation.

Da Untersuchungen zum Einfluss der Zahl unterschiedlicher Erreger auf die Veränderung des Visuswertes während der Therapie in der Literatur fehlen, ist dies als Indiz für die oben genannte These zu werten. Es bedarf jedoch weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen, diese These zu erhärten und den möglichen Einfluss nachzuweisen.

Obwohl zum Einfluss der einzelnen Risikofaktoren und -erkrankungen ebenfalls keine Gruppenvergleiche gerechnet wurden, so ist dennoch ein klarer Trend erkennbar. Beide Teilgruppen, Patienten ohne Risikofaktor bzw. ohne Risikoerkrankung, weisen prozentual die höchsten Raten für eine Visusverbesserung während der Therapie auf. Dieses Ergebnis wird aufgrund der jeweiligen Gruppengröße - beide sind die mit Abstand größten Unter-

gruppen - zusätzlich aufgewertet und liefert einen Hinweis bezüglich des Einflusses der Risikofaktoren und –erkrankungen auf den Verlauf und die Heilung der bakteriellen Keratitis. Unbestritten liegt ein Einfluss vor. Die jeweilige Gewichtung bleibt weiteren Studien vorbehalten.

5. Zusammenfassung

Wegen ihres potentiell foudroyanten Verlaufs und der damit meistens einhergehenden rapiden Reduktion des Visuswertes ist schnelles effizientes Handeln für eine erfolgreiche Therapie bakterieller Keratitiden von großer Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurden die, im Zeitraum von 12/2007 bis 8/2013, in der Augenklinik der Universität München behandelten bakteriellen Keratitiden untersucht. Anamnestisch konnte das Vorliegen von mindestens einem in der Literatur genannten Risikofaktor bzw. Risikoerkrankung bei 65,6% der Patienten bestätigt werden.

Die Tatsache, dass bereits bei der Hälfte der Patienten, vor Vorstellung in der Augenklinik, eine medikamentöse ophthalmologische Therapie erfolglos durchgeführt wurde, unterstreicht den Stellenwert der klinischen und mikrobiologischen Erregerdiagnostik für eine suffiziente Therapie.

Sowohl bei Patienten mit als auch ohne Kontaktlinsennutzung überwiegt unter den identifizierten Bakterien der Anteil der grampositiven gegenüber den gramnegativen. Die häufigsten identifizierten Erreger - bei Patienten ohne Kontaktlinsennutzung, koagulase negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus species*, *Staphylococcus epidermis* und koagulase negativer Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, andere gramnegative Bakterien und *Staphylococcus epidermis* für Kontaktlinsenträger - decken sich mit den Angaben in der Literatur.

Gegenüber den einzelnen Erregertypen zeigten Fluorchinolone, besonders Levofloxacin, unter den getesteten Antibiotika im Durchschnitt die besten Sensibilitätsraten. Dieses Er-

gebnis deckt sich mit den Empfehlungen der American Academy of Ophthalmology in ihrem Preferred Practice Pattern® – Bacterial Keratitis.

Die Quoten von 39,7% für Patienten, die ausschließlich mittels einer kalkulierten antibiotischen Therapie erfolgreich behandelt wurden, und die von 91% für Patienten mit maximal vier unterschiedlichen Medikationszusammenstellungen wurden hauptsächlich durch Einsatz von Fluorchinolonen erzielt und belegen deren gute Wirksamkeit. Damit wird zudem der frühzeitige suffiziente Therapiebeginn aufgrund der Anwendung von Levofloxacin als Antibiotikum für die kalkulierte Antibiose in der Augenklinik München bestätigt.

Für 60% bzw. 76% der Patienten ohne bzw. mit Kontaktlinsennutzung kann am Ende der Therapie ein besserer Visuswert ermittelt werden. Damit liegen die Quoten über denen in der Literatur. Ursache hierfür ist neben den genannten günstigen Sensibilitätsraten und der frühzeitigen suffizienten Therapie zudem der geringere Prozentsatz an Patienten mit einem Risikofaktor oder –erkrankung in der vorliegenden Untersuchung.

Eine weitere Bestätigung für die guten erzielten Ergebnisse ist der signifikante Unterschied, berechnet mit dem Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben ($p \leq .001$), zwischen dem Wert des Visus zu Beginn und am Ende der Therapie. Besonders Patienten mit einem Ausgangsvisus von FZ, HBW oder Lux zeigten sehr gute Verbesserungsquoten.

Vorbehaltlich weiterer Untersuchungen ist festzustellen, dass die Anzahl der unterschiedlichen Erreger nur einen untergeordneten Einfluss auf die Visusentwicklung im Laufe der Therapie aufweist. In weiteren Untersuchungen sollten Gruppenvergleiche zu den Auswirkungen der Risikofaktoren und –erkrankungen durchgeführt werden, um einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen deren Visusentwicklung und der der übrigen Patienten zu belegen.

Abschließend lässt sich damit festhalten, dass die in der Augenklinik durchgeführten Maßnahmen den Anforderungen einer suffizienten Therapie entsprechen. Festmachen lässt sich das an mehreren Punkten. So bescheinigt die Auswertung der Antibiotogramme sowohl dem zur kalkulierten Antibiose eingesetzten Antibiotikum, als auch der am häufigsten angewandten antibiotischen Stoffgruppe während der gesamten Therapie eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber den vorliegenden Erregern. Zudem liegen die Quoten für eine Verbesserung des Visuswertes während der Therapie über den in anderen Publikationen genannten Werten. Auch der signifikante Unterschied in der Verteilung der Visuswerte vor und am Ende der Therapie unterstreicht dies noch einmal. Einzig die Quote für Patienten mit einer Verschlechterung des Visuswertes liegt leicht über der in der Literatur genannten und sollte in der Zukunft weiter reduziert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Alexandrakis, G, Alfonso, EC, and Miller, D. Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology*. 2000; 107(8): 1497-502.
2. American Academy of Ophthalmology. Bacterial keratitis. Limited revision; 2013. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
3. Aspöck, H, Auffarth, GU, Bialasiewicz, AA, Kaiser, D, Paulsen, FP, Sel, S, Steuhl, K-P, Walochnik, J, and Westekemper, H. Okuläre Oberfläche – infektiös. In: Pleyer, U (Hrsg.). *Entzündliche Augenerkrankungen*. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 71-116.
4. Assadian, O, Bialasiewicz, AA, Falke, K, Guthoff, RR, Kramer, A, Peschel, S, Pleyer, U, Seitz, B, Steven, P, Szentmáry, Nr, and Zhivov, A. Erkrankungen des Vorderen Augensegments. In: Pleyer, U (Hrsg.). *Entzündliche Augenerkrankungen*. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 1-46.
5. Behrens-Baumann, W, Frank, U, and Neß, T. Rationale Antibiotikatherapie in der Augenheilkunde. *Der Ophthalmologe*. 2010; 107(4): 323-27.
6. Behrens-Baumann, W and Pleyer, U. Therapie und Prognose der bakteriellen Keratitis. *Der Ophthalmologe*. 2007; 104(1): 15-20.
7. Bennett, H, Hay, J, Kirkness, C, Seal, D, and Devonshire, P. Antimicrobial management of presumed microbial keratitis: guidelines for treatment of central and peripheral ulcers. *British journal of ophthalmology*. 1998; 82(2): 137-45.
8. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, eV and Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, eV, Leitlinie Nr. 13 - Keratitis. 2011.
9. Bialasiewicz, A, Shenoy, R, Thakral, A, Al-Muniri, AA, Shenoy, U, and Al-Mughairi, Z. Mikrobielle Keratitis. *Der Ophthalmologe*. 2006; 103(8): 682-87.
10. Bialasiewicz, AA. Infektionskrankheiten des Auges. 1995.
11. Bourcier, T, Thomas, F, Borderie, V, Chaumeil, C, and Laroche, L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *British Journal of Ophthalmology*. 2003; 87(7): 834-38.
12. Cheng, KH, Leung, SL, Hoekman, HW, Beekhuis, WH, Mulder, PGH, Geerards, AJM, and Kijlstra, A. Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *The Lancet*. 1999; 354(9174): 181-85.
13. Cursiefen, C, Seitz, B, and Kruse, FE. Neurotrophic keratitis. *Der Ophthalmologe*. 2005; 102(1): 7-14.
14. Dart, JKG, Stapleton, F, Minassian, D, and Dart, JKG. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. *The Lancet*. 1991; 338(8768): 650-53.
15. Dougherty, JM, Osgood, JK, and McCulley, JP. The role of wax and sterol ester fatty acids in chronic blepharitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1991; 32(6): 1932-37.
16. Fröhlich, SJ, de Kaspar, HM, Grasbon, T, Möhring, C, Klauß, V, and Kampik, A. Bakterielle Keratitis bei Patienten mit und ohne Kontaktlinsenanamnese. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1999; 214(04): 211-16.

17. Fröhlich, SJ, de Kaspar, HM, Grasbon, T, Möhring, C, Klauf, V, and Kampik, A. Bakterielle Keratitis Mikrobiologische Analyse als Grundlage für Therapieempfehlungen. *Der Ophthalmologe*. 1999; 96(7): 459-64.
18. Galentine, PG, Cohen, EJ, Laibson, PR, Adams, CP, Michaud, R, and Arentsen, JJ. Corneal ulcers associated with contact lens wear. *Archives of Ophthalmology*. 1984; 102(6): 891-94.
19. Garg, P, Sharma, S, and Rao, GN. Ciprofloxacin-resistant pseudomonas keratitis. *Ophthalmology*. 1999; 106(7): 1319-23.
20. Grehn, F. Bindehaut. In: Grehn, F (Hrsg.). *Augenheilkunde*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. 87-109.
21. Grehn, F. Hornhaut. In: Grehn, F (Hrsg.). *Augenheilkunde*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. 109-42.
22. Grehn, F. Tränenorgane. In: Grehn, F (Hrsg.). *Augenheilkunde*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. 77-86.
23. Greiner, JV, Weidman, TA, Korb, DR, and Allansmith, MR. Histochemical analysis of secretory vesicles in nongoblet conjunctival epithelial cells. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985; 63(1): 89-92.
24. Grisanti, S. Das Immunprivileg des Auges. *Der Ophthalmologe*. 1998; 95(2): 124-35.
25. Gudmundsson, OGMD, Ormerod, LDMD, Kenyon, KRMD, Glynn, RJSD, Baker, ASMD, Haaf, JMS, Lubars, S, Abelson, MBMD, Boruchoff, SAMD, Foster, CSMD, Pavan-Langston, DMD, Thoft, RAMD, and Dohlman, CHMD. Factors Influencing Predilection and Outcome in Bacterial Keratitis. *Cornea*. 1989; 8(2): 115-21.
26. Jeng, BH and McLeod, SD. Microbial keratitis. *The British journal of ophthalmology*. 2003; 87(7): 805-06.
27. Karp, CL, Tuli, SS, Yoo, SH, Vroman, DT, Alfonso, EC, Huang, AH, Pflugfelder, SC, and Culbertson, WW. Infectious keratitis after LASIK. *Ophthalmology*. 2003; 110(3): 503-10.
28. Keay, L, Edwards, K, Naduvilath, T, Taylor, HR, Snibson, GR, Forde, K, and Stapleton, F. Microbial Keratitis: Predisposing Factors and Morbidity. *Ophthalmology*. 2006; 113(1): 109-16.
29. Kruse, FE, Cursiefen, C, Seitz, B, Völcker, HE, Naumann, GOH, and Holbach, L. Klassifikation der Erkrankungen der Augenoberfläche. *Der Ophthalmologe*. 2003; 100(11): 899-916.
30. Kühnel, W. *Taschenatlas Histologie*. 2014: Georg Thieme Verlag.
31. Lang, GK, *Augenheilkunde*, Lang, GK, Editor. 2014, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 89-101.
32. McDonald, EM, Ram, FS, Patel, DV, and McGhee, CN. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. *British Journal of Ophthalmology*. 2014; 98(11): 1470-77.
33. München, A. Homepage des Mikrobiologischen Forschungslabors. URL: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Augenklinik-und-Poliklinik/de/forschung-lehre/arbeitsgruppen/mikrobiologie/index.html>
34. München, AdU. Antibiotika-Therapieschema für bakterielle Keratitiden.

35. Ni, NMD, Nam, EMMD, Hammersmith, KMMD, Nagra, PKMD, Azari, AAMD, Leiby, BEP, Dai, YMS, Cabrera, FAMPH, Ma, JFBA, Lambert, CEJBA, Honig, SEBA, and Rapuano, CJMD. Seasonal, Geographic, and Antimicrobial Resistance Patterns in Microbial Keratitis: 4-Year Experience in Eastern Pennsylvania. [Article]. 2014.
36. Pfister, RR and Renner, ME. The corneal and conjunctival surface in vitamin A deficiency: a scanning electron microscopy study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1978; 17(9): 874-83.
37. Pleyer, U and Behrens-Baumann, W. Bakterielle Keratitis–aktuelle Aspekte zur Diagnostik. *Der Ophthalmologe*. 2007; 104(1): 9-14.
38. Sachsenweger, M. Kornea (Hornhaut). In: Sachsenweger, M (Hrsg.). *Duale Reihe: Augenheilkunde*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart; 2003. 100-39.
39. Sand, D, She, R, Shulman, IA, Chen, DS, Schur, M, and Hsu, HY. Microbial Keratitis in Los Angeles: The Doheny Eye Institute and the Los Angeles County Hospital Experience. *Ophthalmology*. 2015(0).
40. Schaefer, Fdr, Bruttin, O, Zografos, Lo, and Guex-Crosier, Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *British Journal of Ophthalmology*. 2001; 85(7): 842-47.
41. Schein, OD, Glynn, RJ, Poggio, EC, Seddon, JM, and Kenyon, KR. The Relative Risk of Ulcerative Keratitis among Users of Daily-Wear and Extended-Wear Soft Contact Lenses. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321(12): 773-78.
42. Schiebler, TH and Korf, H-W. *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. 2007: Springer-Verlag.
43. Schünke, M, Schulte, E, Schumacher, U, Voll, M, and Wesker, K. *Prometheus LernAtlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Bd. 2; 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 541.
44. Shalchi, Z, Gurbaxani, A, Baker, M, and Nash, J. Antibiotic Resistance in Microbial Keratitis: Ten-Year Experience of Corneal Scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology*. 2011; 118(11): 2161-65.
45. Shine, WE and McCulley, JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1991; 32(8): 2272-80.
46. Sommer, A, Green, WR, and Kenyon, KR. Bitot's spots responsive and nonresponsive to vitamin A. Clinicopathologic correlations. *Arch Ophthalmol*. 1981; 99(11): 2014-27.
47. Suerbaum, S, Hahn, H, Buchard, G-D, Kaufmann, SHE, and Schulz, TF, *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie ... mit 215 Tabellen*. 2012, Springer: Berlin Heidelberg. p. XXV, 932 S.
48. Untersteiner, H. *Statistik - Datenauswertung mit Excel und SPSS für Naturwissenschaftler und Mediziner*. 2., überarb. Aufl. Aufl.; 2007, Wien: Facultas.wuv. 192 S.
49. Vajpayee, RB, Dada, T, Saxena, R, Vajpayee, M, Taylor, HR, Venkatesh, P, and Sharma, N. Study of the First Contact Management Profile of Cases of Infectious Keratitis: A Hospital-Based Study. *Cornea*. 2000; 19(1): 52-56.

50. Völcker, HE, Checkliste Augenheilkunde. 2005, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
51. Weiß, C. Basiswissen medizinische Statistik mit 14 Tabellen und 6 Übersichten ; [mit Epidemiologie]. 5., überarb. Aufl. Aufl.; 2010, Heidelberg: Springer. XIV, 354 S.
52. Welsch, U. Lehrbuch Histologie. Bd. 2; 2005: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
53. Wilhelmus, KR, Hyndiuk, RA, Caldwell, DR, Abshire, RL, Folkens, AT, and Godio, LB. 0.3% ciprofloxacin ophthalmic ointment in the treatment of bacterial keratitis. Archives of Ophthalmology. 1993; 111(9): 1210-18.
54. Wilhelmus, KR and Schlech, BA. Clinical and Epidemiological Advantages of Culturing Bacterial Keratitis. Cornea. 2004; 23(1): 38-42.
55. Wolbach, SB and Howe, PR. TISSUE CHANGES FOLLOWING DEPRIVATION OF FAT-SOLUBLE A VITAMIN. The Journal of Experimental Medicine. 1925; 42(6): 753-77.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Hornhaut (Jan Gemeinhardt)	12
Abbildung 2: Descementozele aus dem Fotoarchiv der Augenklinik München (Frau Merz)	14
Abbildung 3: Hornhautperforation aus dem Fotoarchiv der Augenklinik München (Frau Merz).....	14
Abbildung 4: Mit Fluoreszein angefärbte Cornealäsionen aus dem Fotoarchiv der Augenklinik München (Frau Merz).....	22
Abbildung 5: Berufsverteilung aller Patienten ($N = 128$).....	37
Abbildung 6: Formen genutzter Kontaktlinsen ($N = 128$).....	43
Abbildung 7: Medikation bei Aufnahme in die Klinik ($N = 128$)	45
Abbildung 8: Übersicht über die identifizierten Erreger für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 62$).	46
Abbildung 9: Übersicht über die Anzahl an verschiedenen Erregern pro Patient für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 62$).	46
Abbildung 10: Übersicht über die Erregerverteilung, abhängig von der Anzahl der gefundenen Erreger für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 54$).	47
Abbildung 11: Übersicht über die identifizierten Erreger bei Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 54$).	48
Abbildung 12: Übersicht über die Anzahl an verschiedenen Erregern pro Patient für Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 54$).	49
Abbildung 13: Übersicht über die Erregerverteilung, abhängig von der Anzahl der gefundenen Erreger für Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 48$).	49

Abbildung 14: Boxplot mit der Übersicht über die Resistenzzahl der verschiedenen Erreger	52
Abbildung 15: Übersicht über die Anzahl der Wechsel in der Zusammensetzung der Antibiotikamedikation bei Patienten mit und ohne Kontaktlinsennutzung	55
Abbildung 16: Veränderung des prozentualen Anteils der einzelnen Antibiotika nach den einzelnen Änderungen an der antibiotischen Medikation für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 62$)	57
Abbildung 17: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der eingesetzten Antibiotika nach den Wechseln in der Zusammensetzung der antibiotischen Medikation für Kontaktlinsenträger ($n = 54$)	58
Abbildung 18: Visusverteilung für Patienten ohne Kontaktlinsennutzung ($n = 62$) zu Therapiebeginn und am Therapieende	60
Abbildung 19: Visusverteilung für Patienten mit Kontaktlinsennutzung ($n = 54$) zu Therapiebeginn und am Therapieende	61
Abbildung 20: Übersicht über die Visusveränderung für Patienten ohne ($n = 62$) und mit ($n = 54$) Kontaktlinsennutzung am Therapieende im Vergleich zum Therapiebeginn	61
Abbildung 21: Visusentwicklung abhängig von der Anzahl der verschiedenen Erreger	63
Abbildung 22: Visusentwicklung für einen bestimmten Ausgangsvisus.	64
Abbildung 23: Visusentwicklung bei Patienten mit Nutzung weicher Kontaktlinsen.	65
Abbildung 24: Visusentwicklung bei Patienten mit Risikofaktoren und -erkrankungen.	66
Abbildung 25: Sensibilitätsübersicht für andere gramnegative Bakterien	86
Abbildung 26: Sensibilitätsübersicht für koagulase negativer Staphylococcus	87
Abbildung 27: Sensibilitätsübersicht für Pseudomonas aeruginosa	88

Abbildung 28: Sensibilitätsübersicht für <i>Staphylococcus aureus</i>	89
Abbildung 29: Sensitivitätsübersicht für <i>Staphylococcus epidermis</i>	90
Abbildung 30: Sensibilitätsübersicht für <i>Streptococcus species</i>	91

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über das in der Literatur beschriebene bakterielle Erregerspektrum. .	20
Tabelle 2: Vorgehen bei Verdacht auf eine Keratitisserkrankung gemäß der Leitlinie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands und der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.	25
Tabelle 3: Vorgehen bei Verdacht auf eine Keratitisserkrankung gemäß des Preferred Practice Pattern® der American Academy of Ophthalmology aus dem Jahr 2013.....	27
Tabelle 4: Übersicht über die Risikofaktoren und -erkrankungen aller Patienten ($N = 128$)	44
Tabelle 5: Übersicht über die Sensibilitätslage der bei Patienten mit und ohne Kontaktlinsennutzung isolierten Erreger.	51

9. Anhang

Erreger aus der Gruppe der anderen gramnegativen Bakterien wurden auf 16 unterschiedliche Antibiotika getestet.

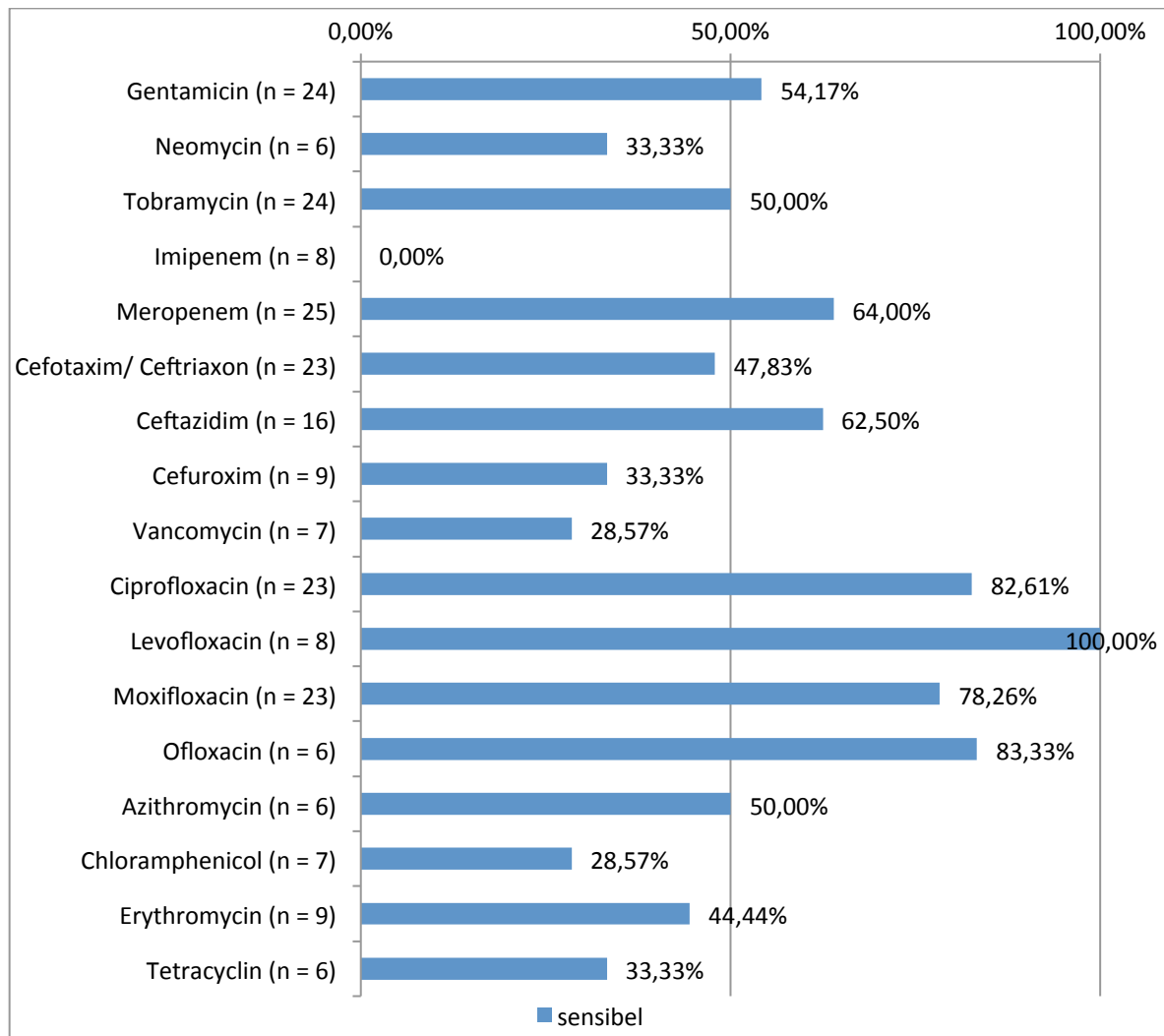


Abbildung 25: Sensibilitätsübersicht für andere gramnegative Bakterien

Koagulase negativen Staphylokokken wurden auf 19 unterschiedliche Antibiotika getestet.

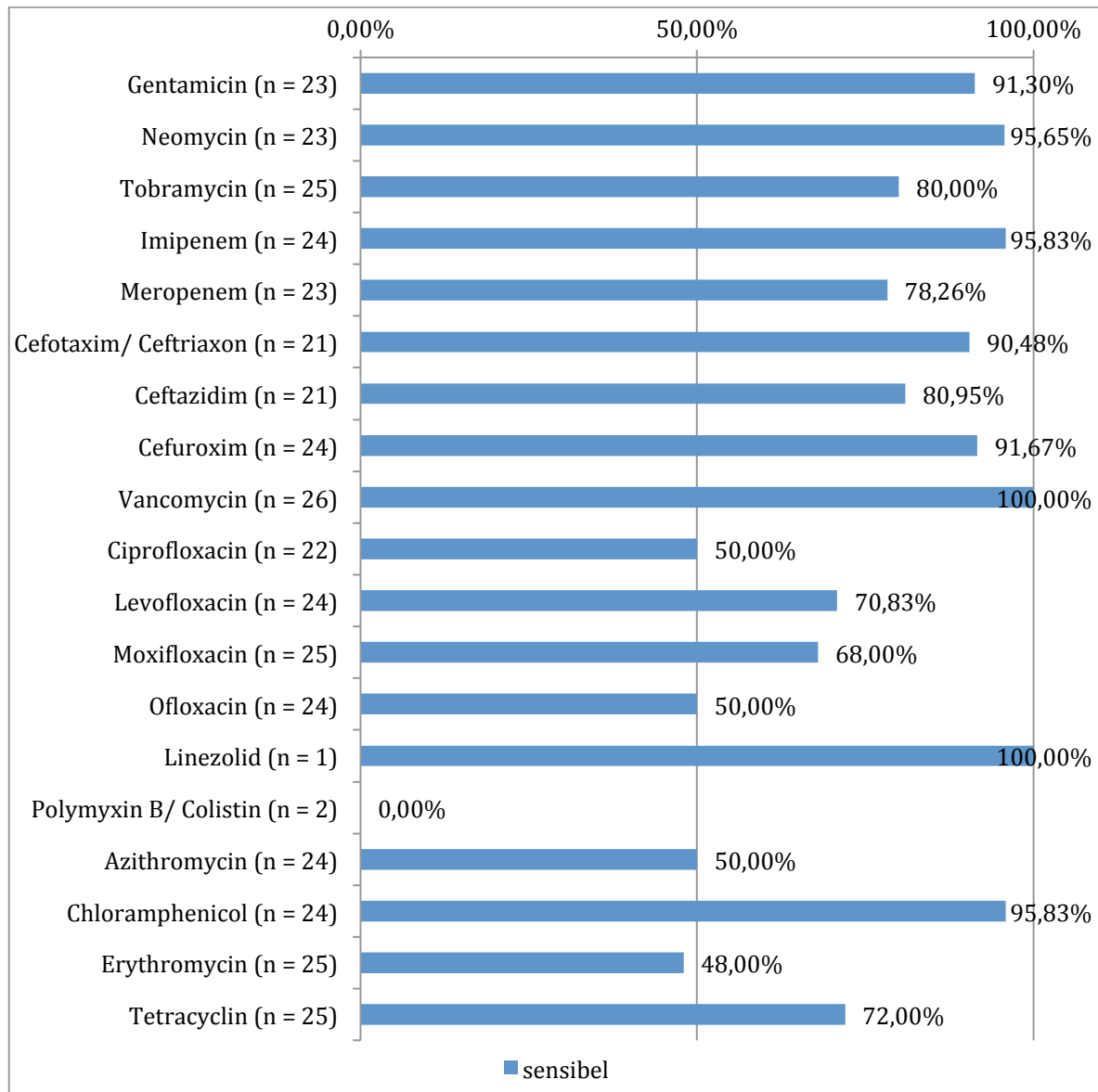


Abbildung 26: Sensibilitätsübersicht für koagulase negativer Staphylococcus

Die *Pseudomonas aeruginosa* Erreger wurden auf 18 verschiedene Antibiotika getestet.

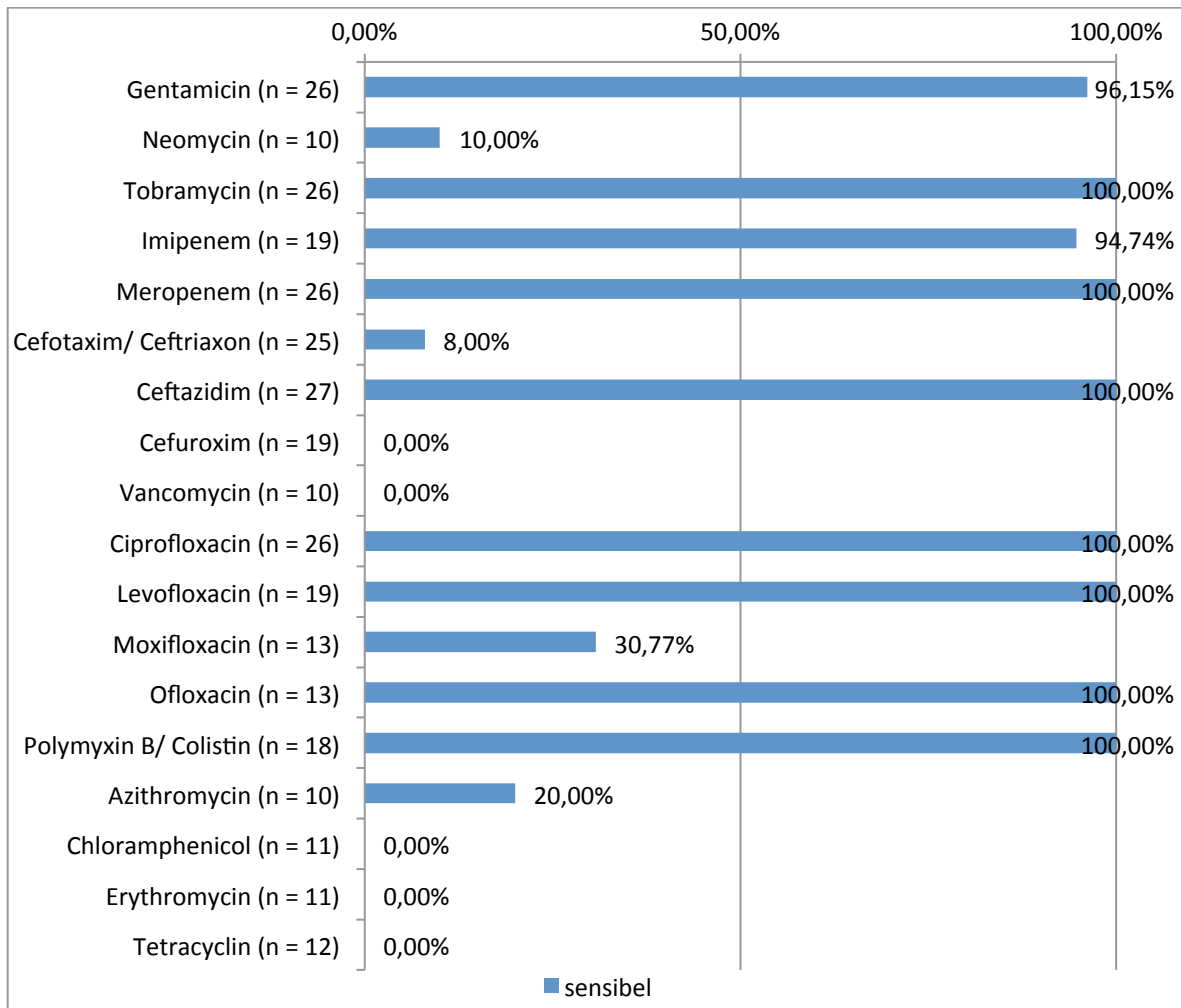


Abbildung 27: Sensibilitätsübersicht für *Pseudomonas aeruginosa*

Staphylococcus aureus Erreger wurden auf 20 verschiedene Antibiotika getestet.

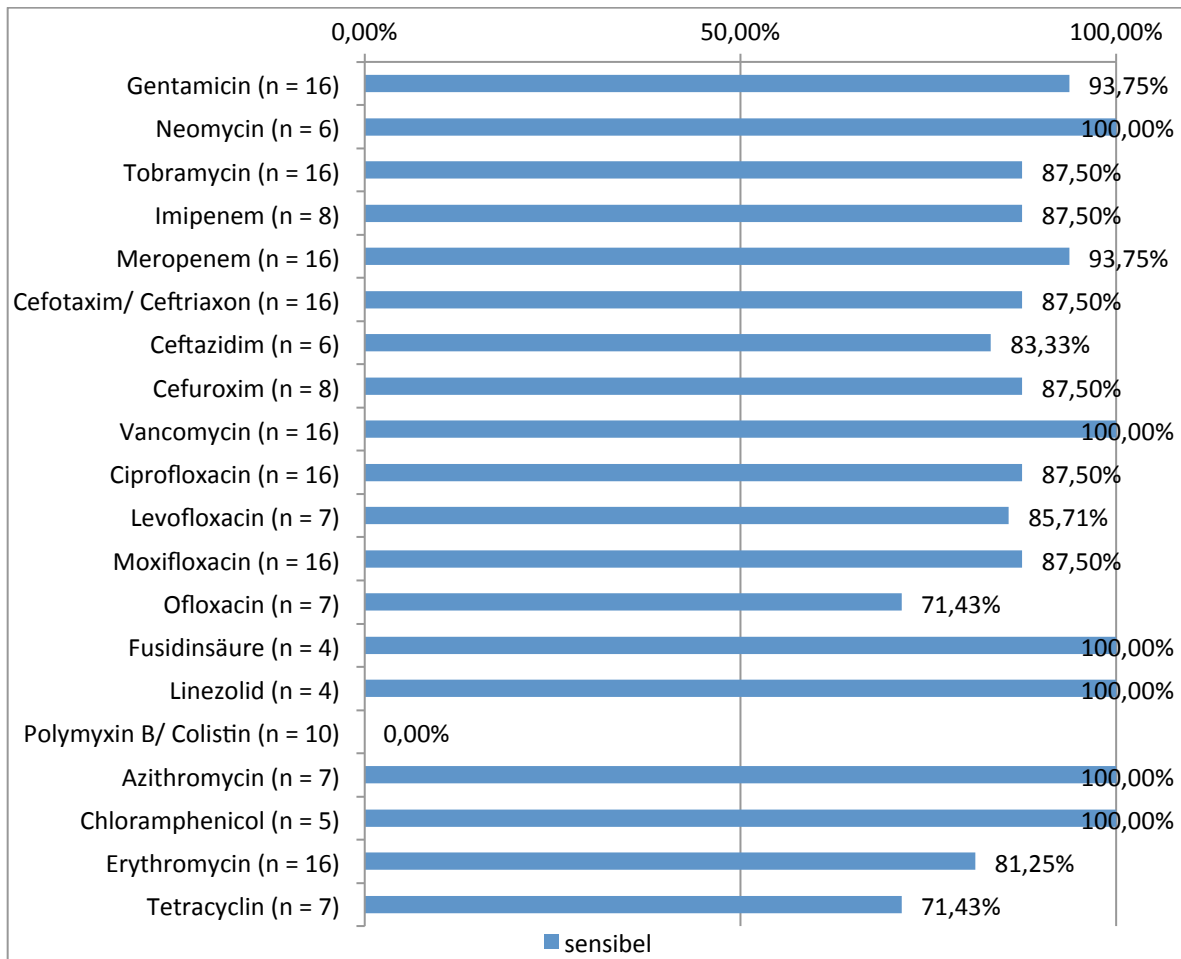


Abbildung 28: Sensibilitätsübersicht für Staphylococcus aureus.

Staphylococcus epidermis Erreger wurden für 20 verschiedene Antibiotika getestet.

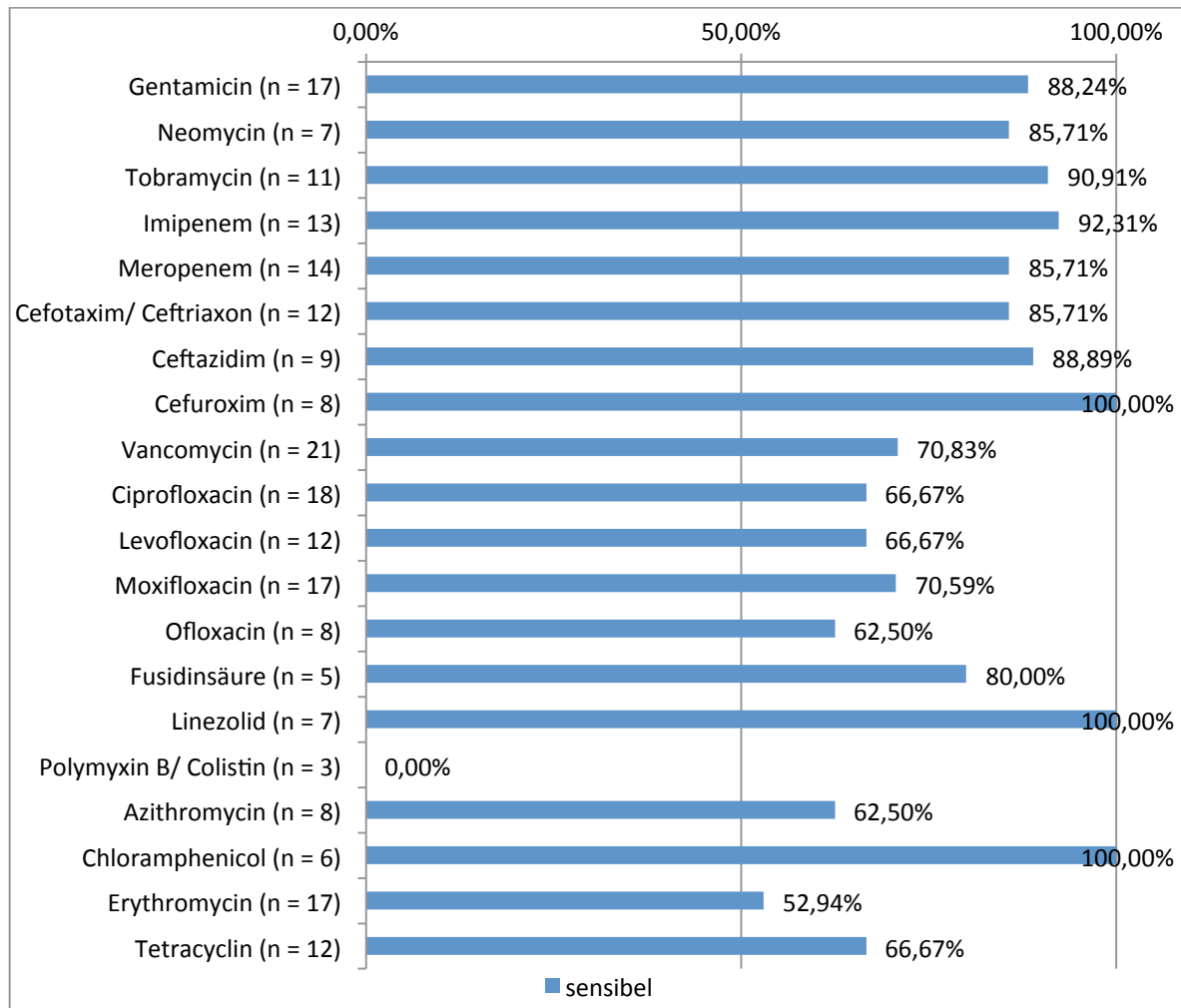


Abbildung 29: Sensitivitätsübersicht für Staphylococcus epidermis.

Streptococcus species Erreger wurden gegenüber 17 unterschiedlichen Antibiotika getestet.

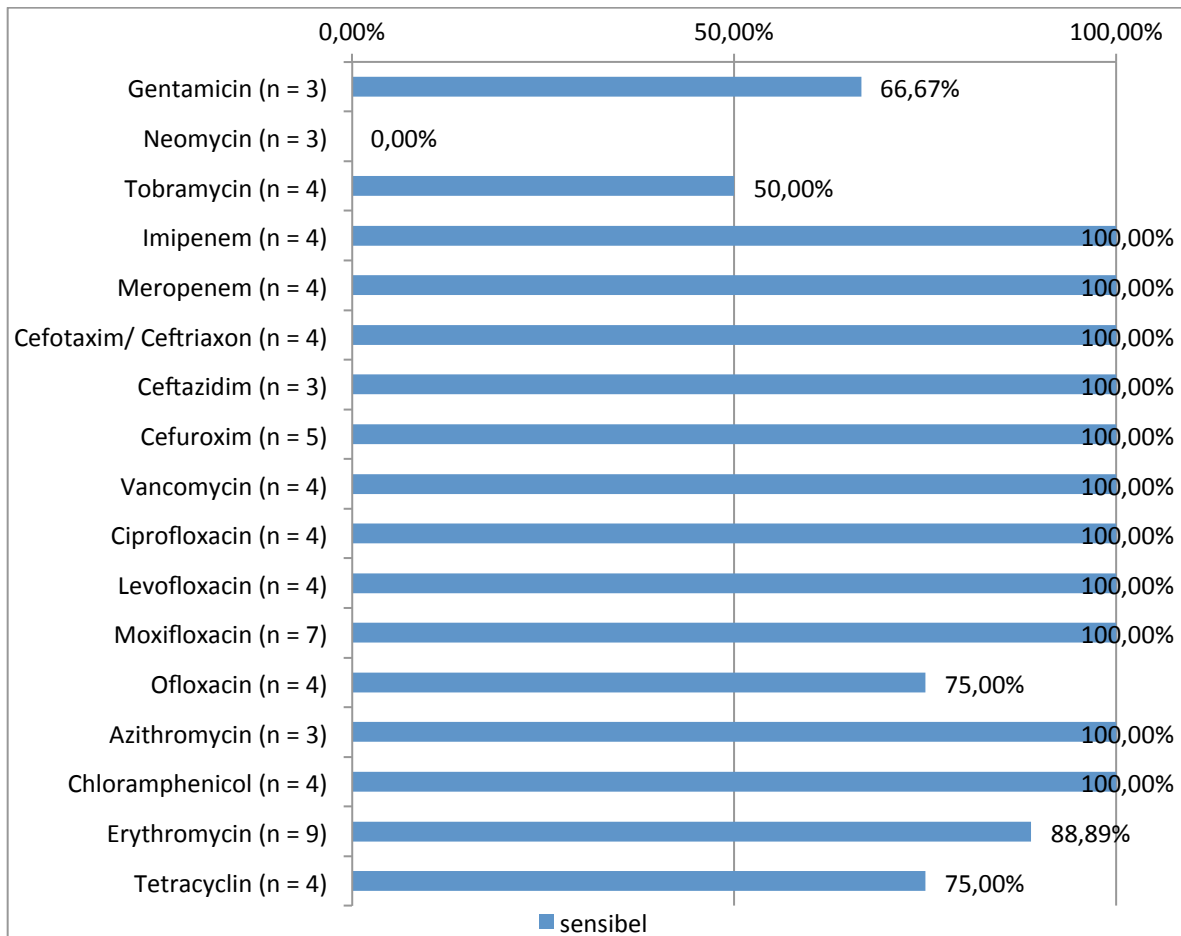


Abbildung 30: Sensibilitätsübersicht für Streptococcus species

10. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Anselm Kampik, Direktor der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Überlassung des Themas und der Möglichkeit an seiner Klinik diese Arbeit durchzuführen.

Ebenfalls herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger für die Übernahme der Betreuung und der weiterhin bestehenden Möglichkeit an seiner Klinik diese Arbeit durchzuführen bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Herminia Miño de Kaspar, Leiterin des ophthalmologisch-mikrobiologischen Forschungslabors der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und am Departement of Ophthalmology der Stanford University, Stanford, CA, USA, und Herrn Dr. med. Karsten Kortüm, Facharzt an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Einführung in das Thema und die jederzeit motivierende und beratende Unterstützung.

Zudem danke ich Herrn Dr. med. Martin Koeppel vom Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Informationen über die mikrobiologische Erregerdiagnostik am Max von Pettenkofer-Institut.

Herzlich möchte ich mich bei Frau Elisabeth Merz für die freundliche Überlassung der klinischen Bilder aus dem Bestand der Augenklinik München unter Punkt 1 bedanken.

Ebenso herzlich möchte ich mich bei Herrn Jan Gemeinhardt für die Erstellung der Abbildung zur Anatomie der Hornhaut und der freundlichen Genehmigung zur Nutzung in dieser Arbeit bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, besonders dem Team des Archivs, der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die dazu beigetragen haben, dass ich diese Arbeit erfolgreich abschließen konnte.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der gesamten Zeit meines Studium und der Promotion immer unterstützt und motiviert haben.

Eidesstattliche Versicherung

Pischel, Lorenz Georg

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Eine Analyse der antibiotischen Therapie bakterieller Keratitiden mit besonderem Augenmerk auf mikrobiologischen Erregern und Resistenzen anhand von Patientendaten der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von
12/2007 bis 8/2013

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand